

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I



TESIS DOCTORAL

**Desarrollo de estructuras quirales sostenibles para aplicaciones
tecnológicas avanzadas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Esther María Márquez Sánchez-Carnerero

Directores

Santiago de la Moya Cerero

Beatriz Lora Maroto

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I
Grupo de Química Orgánica Supramolecular y
Estereoselectiva



DESARROLLO DE ESTRUCTURAS QUIRALES
SOSTENIBLES PARA APLICACIONES
TECNOLÓGICAS AVANZADAS

TESIS DOCTORAL

ESTHER MARÍA MÁRQUEZ SÁNCHEZ-CARNERERO

Madrid, 2015



Desarrollo de estructuras quirales sostenibles para aplicaciones tecnológicas avanzadas

Directores

Dr. Santiago de la Moya Cerero

Dra. Beatriz Lora Maroto

Dr. Florencio Moreno Jiménez

MEMORIA que, para optar al grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS,

presenta

ESTHER MARÍA MÁRQUEZ SÁNCHEZ-CARNERERO

Madrid, 2015

D. Santiago de la Moya Cerero, Dña. Beatriz Lora Maroto y D. Florencio Moreno Jiménez, Profesores del Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada: **DESARROLLO DE ESTRUCTURAS QUIRALES SOSTENIBLES PARA APLICACIONES TECNOLÓGICAS AVANZADAS** ha sido realizada por la Licenciada en Química **Dña. Esther María Márquez Sánchez-Carnerero**, bajo su dirección en el mencionado Departamento de Química Orgánica I, autorizando su presentación como Memoria de Tesis Doctoral.

Madrid, 14 de Julio de 2015.

Fdo. D. Santiago de la Moya Cerero

Fdo. Dña. Beatriz Lora Maroto

Fdo. D. Florencio Moreno Jiménez

El trabajo recogido en esta Memoria de Tesis Doctoral ha podido llevarse a cabo gracias a una beca de formación predoctoral de la Universidad Complutense de Madrid, y a la financiación de varios Proyectos de Investigación por parte del Gobierno de España (CTQ2010-18076 y MAT2014-51937-C3-2-P), y de la Universidad Complutense de Madrid en colaboración con el Grupo Santander (GR35/10-910107 y GR3/14-910107)



En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento al Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid y, en especial, a los responsables del Programa de Doctorado de Química Orgánica por las facilidades prestadas para la realización de esta Tesis.

A mis directores de Tesis, los Drs. D. Santiago de la Moya Cerero, Dña. Beatriz Lora Maroto y D. Florencio Moreno Jiménez, por la formación y los conocimientos que me han transmitido desde que empecé a trabajar en el Grupo de Investigación y por la confianza que han depositado en mí, así como por la amistad que me han brindado.

Al grupo del Prof. Dr. Gilles Muller de San Jose State University (California, EE.UU.) por las medidas de las propiedades de luminiscencia circularmente polarizada.

Al grupo del Prof. Dr. Íñigo López-Arbeloa de la Universidad del País Vasco, especialmente al Prof. Dr. Jorge Bañuelos, por la realización de algunas de las medidas fotofísicas que se recogen en este trabajo, así como la realización de modelizaciones moleculares.

Índice	I
Resumen/Abstract	IX
Abreviaturas y acrónimos	XI

ÍNDICE

Prólogo	1
I. Capítulo 1: Desarrollo de ligandos quirales baratos y altamente reutilizables para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos	5
I.1. Antecedentes	7
I.1.1. Introducción	9
I.1.2. Reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos	10
I.1.2.1. Mecanismo de la reacción	13
I.1.3. Ligandos quirales privilegiados para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos	15
I.1.3.1. Ligandos con dos grupos funcionales (difuncionales)	16
I.1.3.1.1. Ligandos basados en aminoalcohol	17
I.1.3.1.1.1. Aminoalcoholes derivados de alcanfor	17
I.1.3.1.1.2. Aminoalcoholes derivados de otros productos naturales	23
I.1.3.1.1.3. Aminoalcoholes no derivados de productos naturales	25
I.1.3.1.2. Ligandos basados en diol	27
I.1.3.1.3. Ligandos basados en hidroxiamida	30
I.1.3.1.3.1. Hidroxiamidas próticas	31
I.1.3.1.3.2. Hidroxiamidas aprólicas	33
I.1.3.2. Ligandos con más de dos grupos funcionales (polifuncionales)	35
I.1.4. Ligandos quirales inmovilizados para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos	47
I.1.4.1. Ligandos inmovilizados en PS	48
I.1.4.2. Ligandos inmovilizados en otras matrices sólidas	52
I.2. Objetivos	57
I.3. Resultados y discusión	61
I.3.1. Estudio de ligandos quirales polifuncionales basados en hidroxiamida isoborneólica derivada de ácido cetopínico	63

I.3.1.1. Ligandos de tipo mono(hidroxiamida)	63
I.3.1.2. Ligandos de tipo bis(hidroxiamida)	76
I.3.2. Desarrollo de ligandos reutilizables	84
I.3.2.1. El problema de la difusión	89
I.4. Conclusiones	101
II. Capítulo 2: Desarrollo de fluoróforos orgánicos sostenibles para la emisión de luz circularmente polarizada en disolución	105
II.1. Antecedentes	107
II.1.1. Introducción	109
II.1.2. Fluoróforos orgánicos CPL basados en moléculas orgánicas simples (CPL-MOSs)	115
II.1.2.1. CPL-MOSs basadas en cromóforo carbonilo perturbado quiralmente	116
II.1.2.2. CPL-MOSs basadas en cromóforos helicénicos	117
II.1.2.3. CPL-MOSs basadas en cromóforo biarilo	122
II.1.2.4. CPL-MOSs basadas en espaciadores con simetría C_2 funcionalizados con cromóforos idénticos	124
II.1.2.5. CPL-MOSs basadas en otros diseños	126
II.2. Objetivos	129
II.3. Resultados y discusión	133
II.3.1. Aproximación al desarrollo de BODIPYs quirales sostenibles de simetría C_2 con actividad CPL mediante reacciones de S_NAr en 3,5-dihaloBODIPYs	135
II.3.2. Aproximación al desarrollo de BODIPYs quirales sostenibles de simetría C_2 con actividad CPL mediante reacciones de S_N en 4,4-difluoroBODIPYs	147
II.3.3. Aproximación al desarrollo de sistemas para la transferencia altamente eficiente de energía de excitación basados en BODIPYs espiránicos	157
II.3.3.1. Introducción	157
II.3.3.2. Resultados	160
II.4. Conclusiones	165
III. Sumario	169
IV. Parte experimental	175

IV.1. Consideraciones generales	177
IV.1.1. Procedimientos de síntesis y caracterización	177
IV.1.2. Propiedades fotofísicas y quiroópticas	178
IV.1.3. Cálculos computacionales	179
IV.1.4. Otras consideraciones	180
IV.2. Síntesis de aminas basadas en 1,4-diazepano	181
IV.2.1. 1,4-Diazepan-6-ol (20)	181
IV.2.1.1. 1,4-Bis-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,4-diazepan-6-ol (18)	181
IV.2.1.2. Dihidrobromuro de acetato de 1,4-diazepan-6-ilo (19)	181
IV.2.1.3. Dihidrobromuro de 1,4-diazepan-6-ol (20)	182
IV.2.2. 6-([[(<i>tert</i>-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-1,4-diazepano (33)	182
IV.2.2.1. Ácido-1,4-dibencil-1,4-diazepano-6-carboxílico (30)	182
IV.2.2.2. 1,4-Dibencil-6-(hidroximetil)-1,4-diazepano (31)	183
IV.2.2.3. 4-Dibencil-6-([[(<i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxi)metil]-1,4-diazepano (32)	184
IV.2.2.4. 6-([[(<i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxi)metil]-1,4-diazepano (33)	184
IV.3. Síntesis de cetopinamidas	185
IV.3.1. Amidación de ácido cetopínico	185
IV.3.1.1. Procedimientos generales	185
IV.3.1.2. (1 <i>S</i>)-1-[(4-Acetilpiperazin-1-il)carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3e)	186
IV.3.1.3. (1 <i>S</i>)-1-[[4-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3d)	187
IV.3.1.4. (1 <i>S</i>)-1-[[4-(Etilsulfonyl)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3e)	187
IV.3.1.5. (1 <i>S</i>)-1-[(4-Bromopiperidin-1-il)carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3f)	188
IV.3.1.6. (1 <i>S</i>)-1-[[4-(2-Hidroxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3g)	188
IV.3.1.7. (1 <i>S</i>)-1-[[4-(3-Hidroxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3h)	189
IV.3.1.8. (1 <i>S</i>)-1-[[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3i)	189
IV.3.1.9. (1 <i>S</i>)-1-([4-[2-(2-Hidroxietoxi)etil]piperazin-1-il]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3j)	190
IV.3.1.10. (1 <i>S</i>)-7,7-Dimetil-1-[[4-(2-metoxietil)piperazin-1-	190

il]carbonil}norbornan-2-ona (3k)	
IV.3.1.11. (1S)-7,7-Dimetil-1-{{4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}norbornan-2-ona (3l)	191
IV.3.1.12. (1S)-7,7-Dimetil-1-{{4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carbonil}norbornan-2-ona (3m)	191
IV.3.1.13. (1S)-7,7-Dimetil-1-{{4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}norbornan-2-ona (3n)	192
IV.3.1.14. (1S)-1-({Bis[2-(dietilamino)etil]amino}carbonil-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3ñ)	192
IV.3.1.15. (1S)-7,7-dimetil-1-{{4-[(2-Dimetilamino)etil]piperazin-1-il]carbonil}norbornan-2-ona (3o)	193
IV.3.1.16. (1S)-1-{{Bis(piridin-2-ilmetil)amino}carbonil}-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3p)	193
IV.3.1.17. (1S)-7,7-Dimetil-1-{{metil(piridin-2-ilmetil)amino}carbonil}norbornan-2-ona (3q)	194
IV.3.1.18. (1S)-7,7-Dimetil-1-({(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino}carbonil)norbornan-2-ona (3r)	194
IV.3.1.19. (2S)-2-Metil-1,4-bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}piperazina (14b)	195
IV.3.1.20. (2R,5S)-2,5-Dimetil-1,4-bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}piperazina (14c)	195
IV.3.1.21. 1,4-Bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-2-(3-metoxifenil)piperazina (14d ; mezcla de epímeros)	196
IV.3.1.22. 1,4-Bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (15a)	197
IV.3.1.23. 1,4-Bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol (15b)	197
IV.3.1.24. 6-({[<i>tert</i> -Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,4-bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (15g)	198
IV.3.2. Transformaciones posteriores	198
IV.3.2.1. (1S)-7,7-dimetil-1-[(piperazin-1-ilcarbonil)]norbornan-2-ona (3s)	198
IV.3.2.2. 1,4-Bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-6-(hidroximetil)-1,4-diazepano (15f)	199
IV.4. Síntesis de amidoisoborneoles	200
IV.4.1. Reducción de cetopinamidas con NaBH₄	200
IV.4.1.1. Procedimiento general	200
IV.4.1.2. (1S,2R)-1-[(4-Acetilpiperazin-1-il)carbonil]-7,7-	200

dimetilnorbornan-2-ol (1c)	
IV.4.1.3. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-([4-(<i>terc</i> -Butoxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1d)	201
IV.4.1.4. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-([4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1e)	201
IV.4.1.5. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-([4-(4-Bromopiperidin-1-il)carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1f)	202
IV.4.1.6. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-([4-(2-Hidroxifenil)piperazin-1-il]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1g)	203
IV.4.1.7. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-([4-(3-Hidroxifenil)piperazin-1-il]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1h)	203
IV.4.1.8. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-([4-(2-Hidroxietyl)piperazin-1-il]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1i)	204
IV.4.1.9. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-([4-[2-(2-HidroxiETOXI)etil]piperazin-1-il]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1j)	204
IV.4.1.10. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-1-([4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]carbonil)norbornan-2-ol (1k)	205
IV.4.1.11. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-1-([4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil)norbornan-2-ol (1l)	206
IV.4.1.12. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-1-([4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carbonil)norbornan-2-ol (1m)	206
IV.4.1.13. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-1-([4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]carbonil)norbornan-2-ol (1n)	207
IV.4.1.14. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-([bis[2-(dietilamino)etil]amino]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1ñ)	207
IV.4.1.15. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-dimetil-1-([4-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il]carbonil)norbornan-2-ol (1o)	208
IV.4.1.16. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-1-([bis(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil)norbornan-2-ol (1p)	208
IV.4.1.17. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-1-([metil(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil)norbornan-2-ol (1q)	209
IV.4.1.18. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-Dimetil-1-([2-(dimetilamino)etil](metil)amino]carbonil)norbornan-2-ol (1r)	210
IV.4.1.19. (2 <i>S</i>)-1,4-Bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-2-metilpiperazina (11b)	210
IV.4.1.20. (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,4-Bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazina. (11c)	211
IV.4.1.21. 1,4-Bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-2-	211

(3-metoxifenil)piperazina (11d ; mezcla de epímeros)	
IV.4.1.22. 1,4-Bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (12a)	212
IV.4.1.23. 1,4-Bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol (12b)	213
IV.4.1.24. 1,4-Bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-6-hidroximetil-1,4-diazepano (12f)	213
IV.4.2. Transformaciones posteriores	214
IV.4.2.1. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-dimetil-1-[(piperazin-1-il)carbonil]norbornan-2-ol (1s)	214
IV.4.2.2. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-7,7-dimetil-1-{[(3,6-dihidropiridin-1(2 <i>H</i>)-il]carbonil}norbornan-2-ol (1t)	214
IV.4.2.3. <i>O</i> -Alquilación selectiva de bis(amidoisoborneoles)	215
IV.4.2.3.1. Procedimiento general	215
IV.4.2.3.2. 6-(Benciloxi)-1,4-bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (12c)	216
IV.4.2.3.3. 6-[(3,5-Bis[(4-vinilbencil)oxi]bencil)oxi]metil]-1,4-bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (12i)	216
IV.4.2.3.4. 6-[(Benciloxi)metil]-1,4-bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (12j)	217
IV.5. Heterogeneización de bis(amidoisoborneoles)	218
IV.5.1. Anclaje covalente a PSs clorometilados	218
IV.5.1.1. Procedimiento general	218
IV.5.1.2. Resina de Merrifield funcionalizada con 12b (22a)	218
IV.5.1.3. Stratospheres [®] funcionalizadas con 12b (22b)	219
IV.5.1.4. Resina de Wang funcionalizada con 12b (22c)	219
IV.5.1.5. Stratospheres [®] funcionalizadas con 12f (34a)	220
IV.5.2. Anclaje covalente a PSs hidroxilados	220
IV.5.2.1. Procedimiento general	220
IV.5.2.2. Poli(4-(hidroximetil)estireno) funcionalizado con 12f (34c)	220
IV.5.2.3. Poli(4-hidroxiestireno) funcionalizado con 12f (34d)	221
IV.5.3. Copolimerización radicalica con estireno. Síntesis de 34b	221
IV.6. Adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos	222
IV.6.1. Procedimiento general en fase homogénea	222
IV.6.2. Procedimiento general en fase heterogénea	223
IV.6.3. Procedimiento general para la reutilización de ligando quirales	224

heterogeneizados mediante el empleo de un reactor de lecho fluidizado	
IV.7. Síntesis de BODIPYs quirales	225
IV.7.1. Con restos quirales nitrogenados en la posición 3. S_NAr en 3-cloroBODIPYs	225
IV.7.1.1. 3-Cloro-4,4-difluoro-5-{4-[(<i>S</i>)-7,7-dimetil-2-oxonorbornil]piperazin-1-il}-8-(4-metilfenil)BODIPY (40)	225
IV.7.1.2. 3-Cloro-4,4-difluoro-5-({[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorbornil]metil}amino)-8-(4-metilfenil)BODIPY (41)	226
IV.7.1.3. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N,N'</i> -Bis[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((<i>R,R</i>)- 43) y (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((<i>R,R</i>)- 44)	227
IV.7.1.4. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -Bis[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((<i>S,S</i>)- 43) y (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N'</i> -[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletano-1,2-diamina ((<i>S,S</i>)- 44)	228
IV.7.1.5. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -Bis[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((<i>R,S</i>)- 43) y <i>rac-N</i> -[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina (<i>rac</i> - 44)	229
IV.7.2 Con restos quirales oxigenados en la posición 4. S_N en 4,4-difluoroBODIPYs	230
IV.7.2.1. (<i>R</i>)-4,4-(1,1'-Binaft-2-oxi)-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((<i>R</i>)- 45)	230
IV.7.2.2. (<i>S</i>)-4,4-(1,1'-Binaft-2-oxi)-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((<i>S</i>)- 45)	231
IV.7.2.3. (<i>R</i>)-4,4-(3,3'-dibromo-1,1'-binaft-2-oxi)-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((<i>R</i>)- 47)	232
IV.7.2.4. (<i>S</i>)-4,4-(3,3'-dibromo-1,1'-binaft-2-oxi)-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((<i>S</i>)- 47)	232
IV.7.2.5. (<i>R</i>)-4,4-{3,3'-Bis[(3,5-trifluorometil)fenil]-1,1'-binaft-2-oxi}-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((<i>R</i>)- 48)	233
IV.7.2.6. (<i>S</i>)-4,4-[3,3'-Difenil-2,2'-binaft-1-oxi]-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((<i>S</i>)- 49)	233
IV.7.2.7. (<i>R</i>)-4,4-[2,2'-Difenil-3,3'-bifenantren-3-oxi]-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((<i>R</i>)- 50)	234
IV.7.2.8. 2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametil-4,4-bis(2-naftaleniloxi)BODIPY (51)	235

Resumen

La presente Tesis, titulada ***“Desarrollo de estructuras quirales sostenibles para aplicaciones tecnológicas avanzadas”***, versa sobre el diseño, síntesis y estudio de compuestos orgánicos enantiopuros de fácil acceso sintético para aplicaciones técnicas futuras relacionadas con la catálisis asimétrica y la quiroóptica. Concretamente, se han desarrollado nuevos ligandos quirales soportados de alta sostenibilidad dirigidos a la facilitación de la aplicación industrial de las reacciones de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, así como nuevos fluoróforos orgánicos sostenibles con emisión eficiente de luz polarizada circularmente, dirigidos al futuro desarrollo de nuevas aplicaciones fotónicas que requieren de la emisión de dicha luz en disolución. Asimismo, algunos de los nuevos diseños estructurales conseguidos han resultado de interés para el desarrollo de materiales moleculares para la transferencia de energía de excitación, de valía en el campo de la Energía Limpia.

Abstract

The presented Thesis, entitled ***“Development of sustainable chiral structures for advanced technological applications”***, deals with the design, synthesis and study of easily-accessible enantiopure organic compounds for future technical applications related to asymmetric catalysis and chiroptics. Specifically, it shows the development of highly sustainable immobilized chiral ligands aimed at facilitating the industrial application of the enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes; as well as new sustainable organic fluorophores with efficient emission of circularly polarized light aimed at the future development of new photonic applications that require the emission of the said light in solution. Additionally, some of the achieved new structural designs have resulted interesting for the development of molecular organic materials for the transfer of excitation energy, which are valuable in the field of Clean Energy.

Abreviaturas y acrónimos empleados en esta memoria. Se incluyen abreviaturas en inglés o latín, en su caso:

A	
a	Banda ancha (en IR)
AB, ABX ₃ , A ₂ X ₃	Sistemas de espines (en RMN)
abs	Absorción
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (azobisisobutironitrilo)
ASTM	American Society for Testing Materials
AuNP	Nanopartículas de oro
B	
BINOL	1,1'-Binaft-2-ol
Bn	Bencilo
B3LYP	Tipo de funcional híbrido en DFT
BODIPY	Borondipyrromethene
C	
c	Concentración
c	Cuadruplete desdoblamiento de una señal en RMN)
C ₁ , C ₂ , C ₃	Grupos de simetría
ca.	Circa (cerca)
calc.	Calculado
cat*	Catalizador quirral
C-BODIPY	BODIPY funcionalizado con sustituyentes carbonados unidos al boro.
CCF	Cromatografía en capa fina
CD	Circular dichroism
cf.	Confer (comparar)
CG	Cromatografía de gases
CLCP	Cristal líquido colestérico polimérico
Conf.	Configuración
CPL	Circularly polarized luminescence
D	
D	Línea “D” de emisión del Na (589 nm)
D	Descriptor dextrógiro en estereoquímica
d	Débil (intensidad de una banda IR), doblete (desdoblamiento de una señal en RMN) o días (en esquemas de reacción)
D ₂	Tipo de grupo de simetría

DAD	Diode Array Detector
DAIB	3- <i>exo</i> -(Dimetilamino)-isoborneol
DDC	N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer (técnica de RMN)
DFT	Density Functional Theory
DIMPEG	Dimetil éter del polietilenglicol
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
E	
ed	exceso diastereomérico
EDC·HCl	Hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
ee	Exceso enantiomérico
EET	Transferencia de energía de excitación
EI	Electronic Impact (Impacto electrónico)
EMA	European Medicines Agency
equiv. mol.	Equivalente molares
ESI	Electrospray Ionization
ET	Estado de Transición
exc	Excitación
F	
f	Grado de funcionalización
f	Fuerte (intensidad de una banda en IR)
FDA	Food and Drug Administration
FID	Flame Ionization Detector (CG)
Flu	Fluorescencia
FRET	Transferencia de energía mediante resonancia de Fönster
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
FTMS	Fourier Transform Mass Spectrometry
G	
g _{abs}	Factor disimétrico de Kunh
g _{lum}	Factor disimétrico de luminiscencia
6-31g, 6-31+g*	Tipos de set de funciones en DFT

H	
H₈-BINOL	5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahidro-1,1'-binaft-2-ol
hept	Heptuplete (desdoblamiento de una señal en RMN)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
I	
I	Intensidad de la luz
I_R	Intensidad de la luz circularmente polarizada hacia la derecha
I_L	Intensidad de la luz circularmente polarizada hacia la izquierda
i.e.	<i>Id est</i> (esto es)
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
J	
J	Constante de acoplamiento (RMN)
K	
L	Ligando
L*	Ligando quiral
L	Descriptor <i>levógira</i> en estereoquímica
M	
m	Media (intensidad de una banda de IR) o multiplete (desdoblamiento de una señal en RMN)
M	Masa molecular en MS
M	Descriptor <i>minus</i> en quiralidad helicoidal
mf	Muy fuerte (intensidad de banda de IR)
MIB	3- <i>exo</i> -(Morfolin-4-il)-isoborneol
MOS	Molécula orgánica simple
m/z	Relación masa / carga (EM)
N	
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
N/O	Tipo de ligando en el que la coordinación al metal se establece a través de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno
N/N/O	<i>Idem</i> , a través de dos átomos de nitrógeno y uno de oxígeno
Nph	Naftilo

O	
o	Orto
O-BODIPY	BODIPY funcionalizado con sustituyentes oxigenados unidos al boro
OLED	Diodo emisor de luz orgánico
O/O	Tipo de ligando en el que la coordinación al metal se establece a través de dos átomos de oxígeno
O/O/O/O	<i>Idem</i> , a través de cuatro átomos de oxígeno
P	
p	Para
P	Polarización circular o descriptor <i>plus</i> en quiralidad helicoidal
PCM	<i>Polarizable continuum model</i>
p.e.	Por ejemplo
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
pyr	Piridina
PS	Poliestireno
R	
R	Grupo alquilo o sustituyente
R	Descriptor <i>rectus</i> en estereoquímica
rac	Racémico
R_f	Factor de retención (en CCF)
ref.	Referencia bibliográfica
Ref	Referencia
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rto	Rendimiento
S	
S	Descriptor <i>sinister</i> en estereoquímica
S	Disolvente
s	Singlete (RMN)
sa	Singlete ancho (RMN)
S_N	Sustitución nucleófila
S_NAr	Sustitución nucleófila aromática
S_n	Estado singlete
T	
T	Temperatura
t	Triplete (desdoblamiento de una señal en RMN) o tiempo
t.a.	Temperatura ambiente
TBAI	Yoduro de tetrabutylamonio
TADDOL	(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4,5-diil)bis(difenilmetanol)
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo

TBET	<i>Trough-bond energy transfer</i>		espectral D de emisión del sodio (589 nm)
TEEDA	Tetraetiletilendiamina		Desplazamiento químico (RMN)
TD	Tiempo dependiente	δ	Calefacción a reflujo del disolvente
Tf	Trifluorometanosulfonato	Δ	Incremento
TFA	Ácido trifluoroacético	Δ	Desplazamiento de Stokes
THF	Tetrahidrofurano	Δv_{st}	Coefficiente de extinción molar
t_R	Tiempo de retención	ε	Rendimiento cuántico de fluorescencia
Ts	(4-Metilfenil)sulfonilo (tosilo)	ϕ	Rendimiento cuántico de fluorescencia de un cromóforo donador unido a un cromóforo aceptor en un casete de transferencia de energía
U		ϕ^0	Longitud de onda
UV	Ultravioleta		elipticidad molar
V			n° de ondas (IR) o frecuencia
VANOL	3,3'-Difenil-2,2'-binaft-1-ol		
VAPOL	2,2'-Difenil-3,3'-bifenantren-4-ol)		
Vis	Visible		
vs.	<i>Versus</i> (frente a)		
Alfabeto griego			
$[\alpha]_D^{20}$	Rotación óptica específica medida a 20 °C para la línea	λ	
		$[\theta]$	
		ν	



Prólogo

La quiralidad es un aspecto fundamental en Ciencia y Tecnología actuales. Tradicionalmente, el estudio de las moléculas quirales se ha centrado en aspectos sintéticos relacionados con la obtención de moléculas quirales enantiopuras con actividad biológica (productos naturales, fármacos, etc.), al jugar la propiedad quiral un papel crucial en el reconocimiento de dichas moléculas a nivel celular y, por tanto, en su actividad biomolecular. Más recientemente, la quiralidad ha demostrado ser una variable fundamental en Ciencia de Materiales, donde los aspectos de reconocimiento quiral pueden ser cruciales (p.e., en biosensores), pero también por poder ejercer la quiralidad control sobre la morfología de los materiales, especialmente en los materiales nanoestructurados y, por tanto, sobre las propiedades físico-químicas de los mismos. Por otro lado, las estructuras quirales con propiedades quiroópticas, es decir, con emisión, absorción o transmisión diferencial de luz circularmente polarizada, son clave para el desarrollo de aplicaciones fotónicas avanzadas (p.e., en almacenamiento, análisis y transmisión de información, o en el desarrollo de pantallas de iluminación 3D). Desgraciadamente, el desarrollo de estructuras quirales con un adecuado grado de enantiopureza no es siempre sostenible desde el punto de vista económico y medioambiental, especialmente cuando dichas estructuras requieren de síntesis complejas, o de metodologías de síntesis asimétrica que, a su vez, emplean inductores quirales caros.

Sobre la premisa de utilizar materiales de partida asequibles y síntesis sencillas que no impliquen resolución de mezclas racémicas o metodologías de síntesis asimétrica, la presente Tesis versa sobre el desarrollo de nuevas estructuras quirales sostenibles para aplicaciones tecnológicas avanzadas, concretamente, nuevos ligandos orgánicos quirales de gran sostenibilidad (baratos y altamente reutilizables), que permitan la mejor implementación industrial de la reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, un proceso sintético de primera magnitud en el acceso a moléculas con actividad biológica y, por tanto, de alto valor socioeconómico; así como sobre el desarrollo de nuevos fluoróforos orgánicos sostenibles (de diseño sintético sencillo), que presenten emisión eficiente de luz circularmente polarizada con un alto rendimiento cuántico de fluorescencia en disolución. Este segundo objetivo es, en sí, un desafiante reto científico, dada la dificultad que conlleva la consecución de dichos fluoróforos que, por otro lado, poseen un enorme potencial en la mejora de ciertas aplicaciones fotónicas ya conocidas o, incluso, en el desarrollo de otras nuevas.

Por tanto, la Tesis presentará en sendos capítulos, y sobre la base de una misma hipótesis, sostenibilidad, el desarrollo de dos tipos de materiales: catalizadores quirales, baratos y altamente reutilizables para una reacción de indudable utilidad sintética, y

fluoróforos de fácil diseño sintético con emisión eficiente de luz circularmente polarizada en disolución.



**I. Capítulo 1: Desarrollo de ligandos quirales
baratos y altamente reutilizables para la
adición enantioselectiva de reactivos
organozíncicos a aldehídos**



I.1. Antecedentes

I.1.1. Introducción

El desarrollo de métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros es una de las áreas de investigación más importantes en Química Orgánica.¹ Esto es debido a la creciente demanda social de dichos compuestos en las industrias farmacéutica y alimentaria principalmente, y a las normativas impuestas por la *Food and Drug Administration* (FDA) en EE.UU.² y la *European Medicines Agency* (EMA) en la Unión Europea,³ que establecen la necesidad de comercializar los productos quirales de forma enantiopura por la diferente actividad biológica que pueden mostrar los enantiómeros.

La obtención de un compuesto enantioméricamente puro puede hacerse por resolución de la mezcla racémica⁴ o mediante síntesis estereoselectiva,⁵ bien partiendo de un sustrato ópticamente activo proveniente del *Chiral Pool*,⁶ bien empleando auxiliares,⁷ reactivos⁸ o catalizadores quirales⁹ (síntesis asimétrica).

¹ P.e., ver: (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry*. Wiley: New York, 1994; (b) Atkinson, R. S. *Stereoselective Synthesis*. John Wiley & Sons: New York, 1995; (c) Ager, D. J.; East, M. B. *Asymmetric Synthetic Methodology*. CRC: New York, 1996; (d) Enders, D.; Jaeger, K.-E. *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*. Wiley-VCH: Weinheim, 2007; (e) Blaser, H. U.; Schmidt, E. *Asymmetry catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*. Wiley-VCH: Weinheim, *Second Edition*. 2010; (f) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis Third Edition*, Wiley: New York, 2010; (g) Park, S.; Sugiyama, H. *Molecules* **2012**, *17*, 12792; (h) Bera, S.; Mondal, D.; Singh, M.; Kale, R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 969; (i) Zhao, D.; Ding, K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 928; (j) Listunov, D.; Maraval, V.; Chauvin, R.; Génisson, Y. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 49.

² Stinson, S. C. *Chem. Eng. News*. **1992**, *70*, 46.

³ Morais Guimaraes J. A.; do Rosário Lobato, M. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2010**, *106*, 221.

⁴ P.e., ver: (a) Pchelka, B. K.; Loupy, A.; Plenkiewicz, J.; Petita, A.; Blanco, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2109; (b) Dehli, J. R.; Gotor, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 365; (c) Schiffrers, I.; Rantanen, T.; Schmidt, F.; Bergmans, W.; Zani, L.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2320; (d) Shiina, I.; Nakata, K.; Ono, K.; Onda, Y.-S.; Itagaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11629; (e) Zhou, S.; Wang, J.; Chen, X.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7883; (f) Németh, K.; Domonkos, C.; Sarnyai, V.; Szemán, J.; Jicsinszky, L.; Szenté, L.; Visy, J. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2014**, *99*, 16.

⁵ P.e., ver: (a) Carreira, E. M.; Kuaerno, M. *Classics in Stereoselective Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2009; (b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126; (c) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734.

⁶ P.e., ver: (a) Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2129; (b) Schmidt, B.; Kunz, O.; Petersen, M. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10897; (c) Xie, M.-S.; Niu, H.-Y.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7156.

⁷ P.e., ver: (a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835; (b) Johnson, J. A.; Li, N.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6900; (c) Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R.; Guanti, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 575; (d) Boeckman Jr, R. K.; Pero, J. E.; Boehmler, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11032; (e) Gong, L.; Mulcahy, S. P.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9602; (f) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1061.

⁸ P.e., ver: (a) Thormeier, S.; Carboni, B.; Kaufmann, D. E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *657*, 136; (b) Morton, D.; Stockman, R. A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8869.

⁹ P.e., ver: (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 49; (b) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405; (c) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159; (d) Noyori, R.;

En los últimos años, la síntesis asimétrica ha experimentado un importante avance, ya que permite la creación de centros estereogénicos de forma estereocontrolada en moléculas aquirales; no obstante, en muchos casos, sigue requiriendo de la mejora de factores importantes, como son la enantioselectividad, la eficiencia sintética, la seguridad medioambiental o la sostenibilidad económica del proceso. El empleo de catalizadores quirales en cantidades subestequiométricas (catálisis asimétrica)⁹ es la solución más atractiva, ya que puede mejorar factores de sostenibilidad por el bajo consumo del material enantiopuro empleado para la transferencia de quiralidad (catalizador quiral), además de la posibilidad de reciclado y amplificación quiral. La importancia de la catálisis asimétrica fue reconocida en el año 2001, al concederse el premio Nobel de Química a Sharpless, Knowles y Noyori por sus investigaciones en este campo.¹⁰ Una de las reacciones más importantes y estudiadas de la catálisis asimétrica es la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, por su potencial sintético en la obtención de productos de interés socioeconómico.

I.1.2. Reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos

La adición de compuestos organometálicos a aldehídos constituye una poderosa herramienta para la preparación de alcoholes secundarios ópticamente activos.¹¹ Estos alcoholes quirales pueden ser utilizados como intermedios clave para la síntesis de una gran variedad de moléculas enantioenriquecidas con alto valor añadido, entre las que destacan productos naturales y no naturales con actividad biológica, incluyendo fármacos y nuevos materiales.¹² Los reactivos organozíncicos (p.e., R'_2Zn en Esquema 1) son

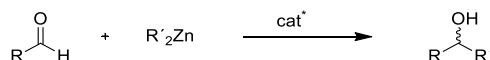
Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40; (e) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; (f) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471; (g) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713; (h) Weiner, B.; Szymanski, W.; Janssen, D. B.; Minnaarda, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1656; (i) Wennemers, H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12036; (j) Aikawa, K.; Mikami, K. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11050; (k) Maroto, E. E.; Izquierdo, M.; Reboredo, S.; Marco-Martínez, J.; Filippone, S.; Martín, N. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2660.

¹⁰ (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998; (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008; (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024; (d) www.nobelprize.org.

¹¹ (a) Kenso, S.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833; (b) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757; (c) Dimitrov, V.; Kamenova-Nacheva, M. *J. Univ. Chem. Technol. Metallurgy.* **2009**, 44, 317; (d) Somanathan, R.; Flores-López, L. Z.; Montalbo-González, R.; Chávez, D.; Parra-Hake, M.; Aguirre, G. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, 7, 10; (e) Binder, C. M.; Singaram, B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2011**, 43, 139; (f) Bergin, E. *Ann. Rep. Prog. Chem. Sect. B* **2012**, 108, 353; (g) Pu, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1523.

¹² (a) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García-García, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13138; (b) Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 400; (c) Sedeleier, J.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8859; (d) Chai, Z.; Xie, Z.-F.; Liu, G. Z.; Wang, J.-D. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2947; (e) Yang, Y.; Zhu, S.-F.; Zhou, C.-Y.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14052; (f) Yearick,

ideales para esta reacción, ya que son fáciles de preparar¹³ y, a diferencia de los reactivos de Grignard y organolíticos, son compatibles con diferentes grupos funcionales. Además, su baja reactividad frente a electrófilos, que en principio pudiera parecer un inconveniente, resulta una ventaja, ya que posibilita la promoción enantioselectiva de la reacción mediante el uso de catalizadores quirales (cat^* ,¹⁴ ver el Esquema 1).



Esquema 1. Adición enantioselectiva de un reactivo organozíncico a aldehído.

En 1978, Mukaiyama describió la primera adición de dietilzinc a aldehídos activada por la presencia de un β -aminoalcohol derivado de (*S*)-prolina sin observar estereoselección;¹⁵ sin embargo, esta observación de catálisis por aminoalcohol fue la base para el futuro desarrollo de ligandos quirales eficientes para la catálisis enantioselectiva en las adiciones de reactivos organozíncicos a aldehídos. Así, años más tarde, en 1984, Oguni y Omi describieron la primera adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, utilizando un ligando quiral derivado de (*S*)-leucinol, aunque con un exceso enantiomérico (*ee*) moderado (49%).¹⁶

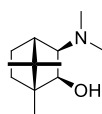


Figura 1. (–)-DAIB desarrollado por Noyori.

Posteriormente, en 1986, Noyori desarrolló el (1*S*)-(–)-3-*exo*-(dimetilamino)isborneol¹⁷ ((–)-DAIB, ver la Figura 1) como el primer ligando quiral

K.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3915; (g) Wilsily, A.; Fillion, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2801; (h) Trost, B. M.; Chan, V. S.; Yamamoto, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5186; (i) Pisani, L.; Superchi, S.; D'Elia, A.; Scafato, P.; Rosini, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5779; (j) González-López, S.; Yus, M.; Ramón, D. J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 611; (k) Armstrong, J. D.; McWilliams, J. C. Patent No. US 5977371; (l) Kanai, M.; Ishii, A.; Kuriyama, M.; Yasumoto, M.; Inomiya, N.; Otsuka, T.; Ueda, H. Patent No. JP 2003226659.

¹³ Algunos ejemplos: (a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373; (b) Hupe, E.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 127; (c) Knochel, P.; Millot, N.; Rodrigues, A. L. *Org. React.* **2001**, *58*, 417; (d) Manolikakes, G.; Muñoz Hernández, C.; Shade, M. A.; Metzger, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8422; (e) Lemire, A.; Côté, A.; Janes, M. K.; Charette, A. B. *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 71.

¹⁴ El catalizador quiral suele ser un complejo metálico formado por un ligando orgánico quiral y zinc(II) u otro metal adicional presente en el proceso (p.e., titanio(IV)).

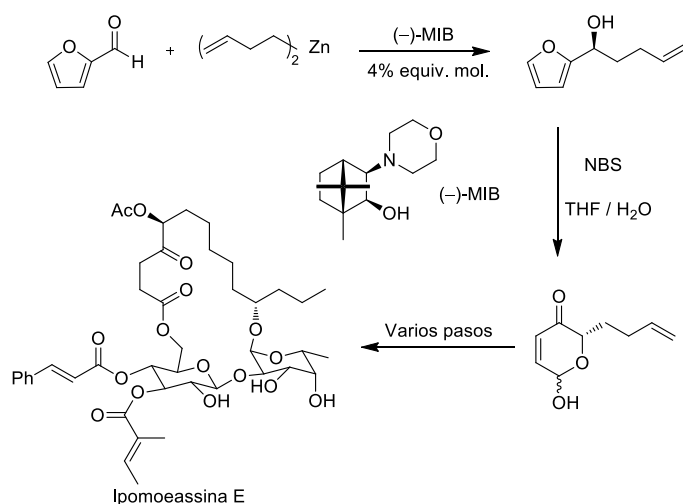
¹⁵ Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.

¹⁶ Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.

¹⁷ Isborneol: 2-*exo*-1,7,7-trimetilnorbornan-2-ol. Norbornano: biciclo[2.2.1]heptano.

altamente efectivo para etilación y metilación de aldehídos aromáticos,¹⁸ consiguiendo un 98% de *ee* en la etilación de benzaldehído.

Como se ha comentado, la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos se ha aplicado con éxito en la síntesis de distintas moléculas de alto valor añadido, como la (–)-(*R*)-muscona, compuesto muy oloroso utilizado en la industria cosmética,¹⁹ o compuestos antitumorales como (–)-agelastatina A²⁰ o (–)-octalactina A.²¹



Esquema 2. Ejemplo del empleo de la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos en la preparación de un producto natural.

Un ejemplo reciente del interés sintético de la adición de compuestos organozíncicos a aldehídos se encuentra en la síntesis de ciertas piranonas quirales,²² como la mostrada en el Esquema 2 como intermedio clave en la síntesis de Ipomoeassina E,²³ un interesante glicósido natural con actividad laxante, antibacteriana o antifúngica, entre otras. El paso clave en la síntesis de estas piranonas es la adición enantioselectiva de un reactivo organozíncico a furfural que, en el caso mostrado en el Esquema 2, utiliza un análogo del (–)-DAIB, concretamente el (–)-MIB, (1*S*)-(–)-3-*exo*-morfolinoisoborneol, como ligando quiral.

¹⁸ (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071. Ver también referencia 9a.

¹⁹ (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593; (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; de Brabander, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2607.

²⁰ Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989.

²¹ Radosevich, A. T.; Chan, V. S.; Shih, H.-W.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3755.

²² Cheng, K.; Kelly, A. R.; Kohn, R. A.; Dweck, J. F.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2703.

²³ Fürstner, A.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1906.

I.1.2.1. Mecanismo de la reacción

Como se ha mencionado anteriormente, los reactivos organozínicos presentan baja nucleofilia. Esta baja reactividad es debida a que los enlaces Zn-C suelen estar muy poco polarizados, especialmente en los compuestos organozínicos sencillos que poseen geometría lineal. Sin embargo, la polaridad de dicho enlace puede ser aumentada mediante la coordinación de ligandos al metal: la estructura deja de ser lineal para ser tetraédrica, a la vez que se disminuye el orden de enlace Zn-C. Es decir, ambos factores contribuyen al aumento de la polaridad del enlace Zn-C y, por tanto, el aumento de la nucleofilia de los restos carbonados unidos al zinc (Figura 2).²⁴

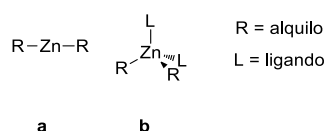


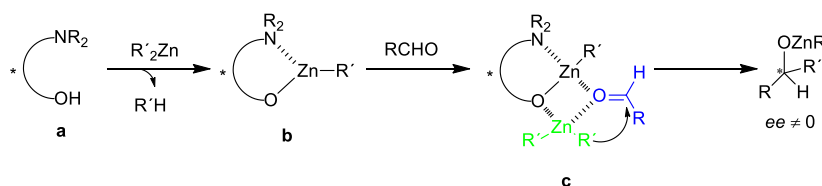
Figura 2. Compuesto organozínico libre (**a**) y coordinado a dos ligandos L (**b**).

Noyori fue el primero en proponer un mecanismo coherente para explicar la estereoquímica observada en la adición de dialquilzinc a benzaldehído utilizando (–)-DAIB (ver la Figura 1) como ligando quiral.²⁵ Así, en primer lugar, dicho ligando quiral (un β-aminoalcohol) reaccionaría con una molécula de dialquilzinc para formar un alcóxido de zinc (**b** en Esquema 3) muy reactivo, con formación de una molécula de hidrocarburo. Este alcóxido de zinc, verdadero catalizador de la reacción, presenta su centro metálico tricoordinado (con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un resto alquilo), siendo por tanto muy reactivo al tender a la tetracoordinación del metal (p.e., mediante dimerización consigo mismo o mediante coordinación con un ligando neutro). Además, al ser un quelato de cinco miembros, por provenir de un β-aminoalcohol, tiene una baja flexibilidad conformacional y, por tanto, alta capacidad estereodiferenciadora, aumentada por la rigidez estructural y los condicionantes estéricos del resto de isoborneol que presenta su estructura. Este catalizador quiral (**b** en el Esquema 3) es, además, capaz de actuar como catalizador bifuncional, activando tanto al reactivo organozínico, por coordinación del mismo al oxígeno alcóxídico (base de Lewis), como al aldehído, mediante coordinación como ligando neutro al átomo de zinc tricoordinado (ácido de Lewis). De esta manera, en el complejo formado por ambos

²⁴ (a) Boersma, J. *Comprehensive Organometallic Chemistry*. Cap. 16. Ed.: Wilkinson, G. Pergamon Press: New York, 1982; (b) Elshenbroich, C. *Organometallics*, 3ª Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

²⁵ (a) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028; (b) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327; (c) Kitamura, M.; Oka, H.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605. Ver también: (d) Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2464.

reactivos y catalizador (c en el Esquema 3), en el que existe una coordinación adicional entre el átomo de zinc del reactivo organozíncico y el oxígeno aldehídico, las moléculas reaccionantes se encuentran, no solo activadas para la reacción, sino también dispuestas en un entorno quiral de gran capacidad estereodifenciadora en la reacción de adición (etapa lenta del proceso catalítico). Finalmente, tras la descomplejación del alcóxido de zinc formado tras la adición del resto alquilo al aldehído, queda liberado el catalizador quiral, que puede así formar parte de un nuevo ciclo catalítico.



Esquema 3. Representación esquemática del mecanismo propuesto por Noyori para la adición de dialquilzinc a aldehídos catalizada por β -aminoalcoholes.²⁶

Para explicar la enantioselección conseguida (*S* para la adición de dialquilzinc a benzaldehído mediante el empleo de (–)-DAIB), Noyori propone cuatro posibles estados de transición (ET) diastereoméricos más favorecidos, que provienen de la coordinación del aldehído y del dialquilzinc con la especie catalítica (norbornánica, derivada de DAIB) por su cara *endo*, menos impedida estéricamente.²⁷ Estos ET pueden agruparse en dos parejas diastereoméricas, las denominadas por Noyori como pareja *anti* y pareja *sin* (ver la Figura 3),²⁸ siendo la pareja *sin* la más desfavorecida por las interacciones estéricas entre los grupos alquilo que portan ambos átomos de zinc. Para el caso del (–)-DAIB, el ET denominado *anti*-pro-*S* es el más favorable energéticamente debido a la ausencia de interacciones estéricas desestabilizantes existentes en el ET *anti*-pro-*R* (entre el grupo fenilo y el resto alquilo unido al zinc del catalizador), lo que explica la obtención preferente del enantiómero *S* cuando se emplea (–)-DAIB como ligando quiral para la adición de dietilzinc a benzaldehído.

²⁶ En el esquema se representa en color negro el quelato catalítico, en color verde el reactivo organozíncico y en color azul el aldehído. Se seguirá este código de colores a lo largo de toda la tesis.

²⁷ Los ET obtenidos al coordinarse los reactivos por la cara *exo* están altamente desfavorecidos en el caso del DAIB debido al gran impedimento estérico ejercido por uno de los grupos metilo situados en la posición 7 del esqueleto norbornánico.

²⁸ Los grupos alquilo unidos a átomo de zinc se encuentran en disposición *anti* o *sin* respectivamente en cada pareja de ET.

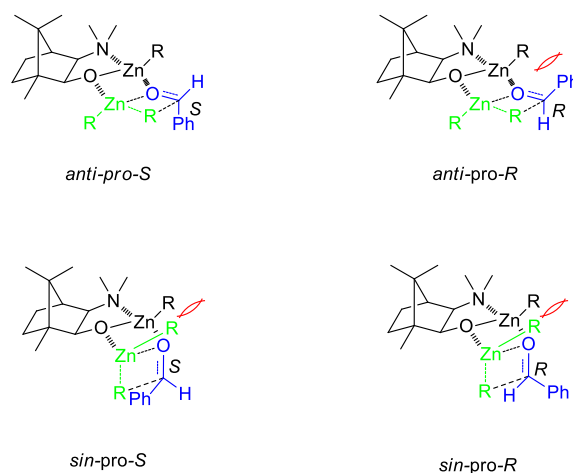


Figura 3. Parejas diastereoméricas de ET más favorecidos propuestos por Noyori para la alquilación enantioselectiva de benzaldehído utilizando (–)-DAIB como ligando quiral.

I.1.3. Ligandos quirales privilegiados para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos

Desde que Noyori describió el empleo del DAIB enantiopuro (Figura 1) en la adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos, se ha descrito un gran número de ligandos quirales para esta importante reacción, en la búsqueda de estructuras, no solo más eficientes, sino también más versátiles. Así, el DAIB mostraba excelentes resultados para la adición de dietilzinc (97% de rendimiento con 98% de *ee* en adición a benzaldehído), pero su uso estaba prácticamente limitado a aldehídos aromáticos suficientemente activados, mientras que su empleo con aldehídos menos reactivos (alifáticos, α,β -insaturados, aromáticos con grupos electrodonadores, etc.) se traducía en una disminución del *ee* y/o del rendimiento.¹⁸ Otro aspecto importante a tener en cuenta es el de las diferentes reactividades que muestran otros reactivos organozíncicos distintos del dietilzinc. Así, por ejemplo, el dimetilzinc es mucho menos reactivo que el dietilzinc, por lo que suele ser necesario aumentar la temperatura de reacción para conseguir la adición de forma efectiva, lo que suele ir aparejado a una disminución del *ee*. El difenilzinc, por el contrario, es mucho más reactivo, por lo que generalmente resulta más difícil controlar la estereodiferenciación en la adición. Por todo ello, resulta de interés desarrollar ligandos que den solución a estos problemas, siendo además versátiles para su empleo frente a una gran variedad de aldehídos y reactivos organozíncicos (doble versatilidad).

Por otro lado, en los últimos años ha ganado importancia el desarrollo de lo que ha venido a llamarse *Química Verde*,²⁹ que destaca la importancia del empleo de procesos químicos que implican la reducción de disolventes, subproductos, metales pesados, etc.; es decir, el empleo de procesos más sostenibles desde el punto de vista económico, energético y medioambiental. Obviamente, la catálisis asimétrica es el proceso de síntesis asimétrica más interesante para la *Química Verde*, puesto que implica el empleo de cantidades pequeñas (y con posibilidad de reutilización) del agente de transferencia de quiralidad, generalmente de mayor coste medioambiental dentro del proceso asimétrico. Sin embargo, en muchos casos, el desarrollo de ligandos quirales altamente eficientes y versátiles suele ir acompañado de un aumento en la dificultad de su preparación, bien por un aumento de la complejidad estructural del ligando, bien por provenir su enantipureza de procesos de síntesis asimétrica o de resolución óptica. Todo ello hace que estos nuevos ligandos sean poco sostenibles desde el punto de vista medioambiental, disminuyéndose también la sostenibilidad del proceso sintético donde se aplicarán.

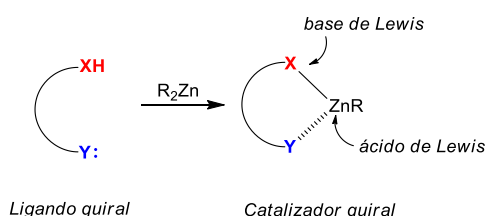
Con objeto de dar solución a las cuestiones anteriormente mencionadas, desde la introducción del DAIB se han desarrollado una gran variedad de ligandos quirales para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, con diferentes grupos funcionales coordinativos en su estructura, destacando entre todos ellos los basados en aminoalcohol, diol, hidroxiamida, diamina, tioalcohol, disulfuro o sulfonamida. La mayoría de estos ligandos son difuncionales, como el DAIB, es decir, presentan dos grupos funcionales clave en la actividad catalítica (p.e., hidroxilo y amino en el caso del DAIB), aunque en los últimos años se han desarrollado nuevos ligandos con más de dos grupos funcionales clave (ligandos polifuncionales). El papel de los grupos adicionales en la actividad catalítica de estos ligandos polifuncionales puede llegar a ser muy interesante, como se comentará más adelante, pero también, en muchos casos, de difícil comprensión y racionalización en términos mecanísticos.

I.1.3.1. Ligandos con dos grupos funcionales (difuncionales)

Los ligandos más utilizados en la adición enantioselectiva de reactivos de zinc a aldehídos son los difuncionales. Estos ligandos suelen poseer un grupo prótico que, tras desprotonarse, se une al zinc mediante la sustitución de uno de los grupos alquilo del

²⁹ (a) Gupta, M.; Paul, S.; Gupta, R. *Curr. Sci. India* **2010**, 99, 1341; (b) Anastas, P. T.; Ritter, S. K.; Constable, D. J. C.; Miles, K. C.; Stahl, S. S.; Gallou, F.; Hamann, L. G.; Shin, I.; Montgomery, T. P.; Krische, M. J.; Tucker, J. L.; Jessop, P. G.; Koenig, S. G.; Bryan, M. C.; Budzinski, K. L.; Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Mukherjee, T.; Gladysz, J. A.; Warner, J. C.; Kelley, S. P.; Rogers, R. D.; Sheldon, R. A. *Aldrichimica Acta* **2015**, 48, número temático *Green Chemistry*.

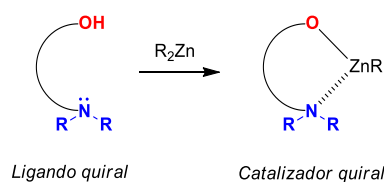
compuesto organozíncico, y un segundo grupo con pares de electrones sin compartir que puede coordinarse al zinc, formando el quelato catalítico (ver el apartado I.1.2.1 y el Esquema 4).



Esquema 4. Representación esquemática de un ligando difuncional prótico y su correspondiente quelato catalítico de zinc(II).³⁰

A continuación, se muestran algunos de los ligandos difuncionales más efectivos en adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, clasificados según sus agrupaciones funcionales.

I.1.3.1.1. Ligandos basados en aminoalcohol



Esquema 5. Representación esquemática de ligando N/O basado en aminoalcohol y su correspondiente quelato catalítico de zinc(II).

Desde que Oguni y Omi utilizaron (*S*)-leucinol para la adición de reactivos organozíncicos a aldehídos,¹⁶ los aminoalcoholes (ligandos de tipo N/O, ver el Esquema 5) y, especialmente, los β -aminoalcoholes *N,N*-dialquilados, como el DAIB empleado por Noyori (ver el apartado I.1.2), han sido los ligandos quirales más utilizados para conseguir enantioselectividad en dicha reacción.

I.1.3.1.1.1. Aminoalcoholes derivados de alcanfor

El uso de materiales de partida enantiopuros naturales, fácilmente accesibles del *Chiral Pool*, puede simplificar enormemente la síntesis estereocontrolada de un ligando quiral,

³⁰ En el Esquema se representa en color rojo el grupo prótico y en color azul el grupo coordinativo. Se seguirá este código de colores a lo largo de toda la tesis cuando sea necesario destacar este aspecto.

abaratando su precio. Una de las estructuras del *Chiral Pool* más utilizada en síntesis estereocontrolada es el alcanfor (1,7,7-trimetilnorbornan-2-ona). Este terpeno tiene la ventaja de que ambos enantiómeros son naturales y comercialmente disponibles a bajo precio y, además, es posible funcionalizar su esqueleto de forma altamente estereocontrolada en la mayoría de sus posiciones. Por otro lado, la rigidez de su estructura le confiere unas características topológicas muy peculiares, que le hacen muy adecuado para su empleo en reacciones que requieren un alto grado de estereodiferenciación.

Precisamente, como ya se ha comentado (*vide supra*), el primer ligando que mostró una elevada enantioselectividad en adición de reactivos organozíncicos a aldehídos, fue un β -aminoalcohol derivado de alcanfor: el (–)-DAIB empleado por Noyori (Figura 1). Este ligando muestra excelentes resultados para la etilación enantioselectiva de aldehídos (97% de rendimiento y 98% de *ee* para la etilación de benzaldehído, mediante el empleo de 2% equiv. mol. de ligando). Sin embargo, su uso está limitado a determinados aldehídos aromáticos y, además, presenta baja estabilidad química (debido a su carácter de dimetilamina), lo que probablemente sea la causa que impide la mejor implementación de su uso en la industria.¹⁸

Con objeto de mejorar la eficiencia y versatilidad del DAIB, en 1999 Nugent desarrolló un análogo del primero basado en un resto morfolino en vez de dimetilamino.³¹ Este nuevo ligando, el (–)-MIB (Figura 4), presenta como ventaja adicional frente al DAIB el ser más robusto químicamente. El MIB es capaz de promover la adición de dietilzinc a un gran número de aldehídos, no solo aromáticos, sino también alifáticos; variando el *ee* conseguido entre 91 y 99%, mediante el empleo de cargas catalíticas bajas (entre 2 y 5% equiv. mol.).³¹ Sin embargo, para aldehídos alifáticos estéricamente impedidos se observa una disminución notable del rendimiento.³¹ El MIB también se ha utilizado para la metilación enantioselectiva de aldehídos, alcanzándose valores de *ee* de hasta el 95%, aunque se requieren tiempos de reacción más largos. Walsh ha utilizado el MIB para promover la arilación de aldehídos aromáticos, alifáticos y α,β -insaturados, llegando a *ee* comprendidos entre el 78 y el 92%³² y, también, para la alquienilación de aldehídos aromáticos y alifáticos, alcanzando en estos casos valores de *ee* comprendidos entre el 75 y el 98%, mediante la presencia de tetraetiletilendiamina (TEEDA) como aditivo.³³

³¹ Nugent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1369.

³² Kim, J. G.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4175.

³³ Salvi, L.; Jeon, S.-J.; Fisher, E. L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 16119.

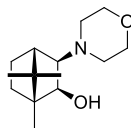
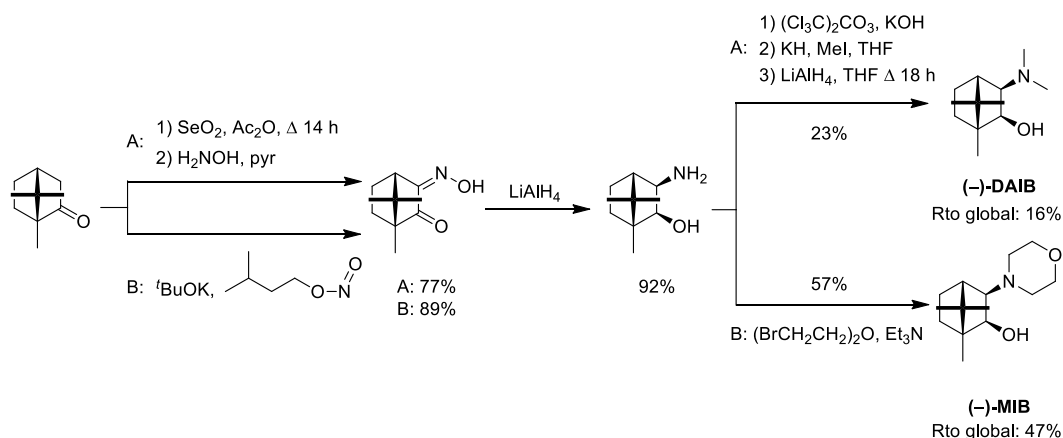


Figura 4. (-)-MIB desarrollado por Nugent.

El MIB también supone una mejora respecto a su análogo DAIB en lo que concierne a su síntesis (Esquema 6).^{34,35} Así, aunque ambos ligandos se preparan a partir de (1*R*)-alcanfor, la síntesis del MIB desarrollada por Nugent³⁵ transcurre en menos pasos sintéticos, con mayor rendimiento global y evita el empleo de los reactivos altamente tóxicos óxido de selenio y trifosgeno (carbonato de bis(triclorometilo)).



Esquema 6. Síntesis de (-)-DAIB y (-)-MIB a partir de (1*R*)-alcanfor.

Otro ejemplo de aminoalcohol derivado de alcanfor y basado en isoborneol es el 10-(diisopropilamino)isoborneol (**a** en la Figura 5) desarrollado por Oppolzer en 1988, y probado en la adición de dietilzinc a benzaldehído, donde mostró una inducción asimétrica moderada (82% de *ee*).³⁶

³⁴ (a) White, J. D.; Wardrop, D. J.; Sundermann, K. F. *Org. Synth.* **2002**, 79, 125; (b) White, J. D.; Wardrop, D. J.; Sundermann, K. F. *Org. Synth.* **2002**, 79, 130.

³⁵ Chen, Y. K.; Jeon, S. J.; Walsh, P. J.; Nugent, W. A. *Org. Synth.* **2005**, 82, 87.

³⁶ Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5645.

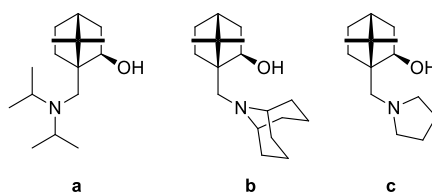
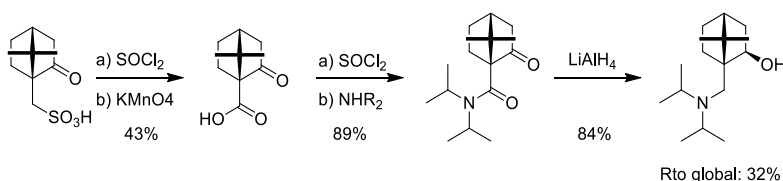


Figura 5. 10-aminoisoborneoles desarrollados por Oppolzer (**a**) y Aoyama (**b** y **c**).

Este ligando de Oppolzer se prepara en tan solo tres sencillos pasos sintéticos a partir de ácido (1*R*)-10-canforsulfónico, un derivado comercial de alcanfor (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis del ligando de Oppolzer.

En esta línea, Aoyama preparó años más tarde una serie de γ -aminoisoborneoles análogos, con el objeto de estudiar la influencia del volumen estérico alrededor del átomo de nitrógeno en la etilación enantioselectiva de benzaldehído (ver algunos ejemplos en la Figura 5), consiguiendo valores de *ee* de moderados a excelentes (52-94%) y concluyendo que los γ -aminoalcoholes obtenidos a partir de aminas con alto impedimento estérico son los más eficientes en la mencionada etilación (p.e., 94% de *ee* mediante **b** vs. 52% de *ee* mediante **c**; ambos representados en la Figura 5).³⁷

El papel que desempeña la estructura del aminoalcohol quiral en la estereodiferenciación ha sido ampliamente estudiado en base a los modelos de ET propuestos por Noyori para el DAIB (ver el apartado I.1.2.1). Sin embargo, los condicionantes mecanísticos del DAIB no siempre son extrapolables a otros aminoalcoholes con diferente estructura, aunque siga estando basada en isoborneol. En este sentido, García Martínez realizó un exhaustivo estudio de correlación estructura-actividad catalítica en aminoalcoholes con esqueleto norbornánico, sintetizando para ello series de β -,³⁸ γ -,³⁹ δ -⁴⁰ aminoalcoholes derivados de alcanfor o fencona, con distintos

³⁷ Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, 4, 583.

³⁸ (a) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P.; Chicharro Villas, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1; (b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1457.

³⁹ García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez Ruiz, P.; Díaz Morillo, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 742.

condicionantes estructurales (Figura 6), con objeto de evaluar cómo influyen dichos condicionantes en la actividad catalítica de los ligandos. Entre los factores estudiados se encuentran: (1) la sustitución en el grupo amino (amino primario vs. secundario vs. terciario, o el nivel de volumen estérico de los sustituyentes)^{38a} (2) la disposición relativa de los grupos hidroxilo y amino en el resto norbornánico (p.e., el papel de la sustitución heteroatómica en la posición cabeza de puente);^{38b} (3) la configuración relativa del carbono estereogénico que porta el átomo de oxígeno;⁴⁰ o (4) la separación relativa de los átomos coordinativos clave, nitrógeno y oxígeno (β - vs. γ - vs. δ -aminoalcoholes).³⁹ Todos estos ligandos fueron evaluados en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, observándose un amplio rango de enantioselectividades, de bajas a moderadas y, lo que es más interesante, diferente sentido en la estereodiferenciación para algunos casos.

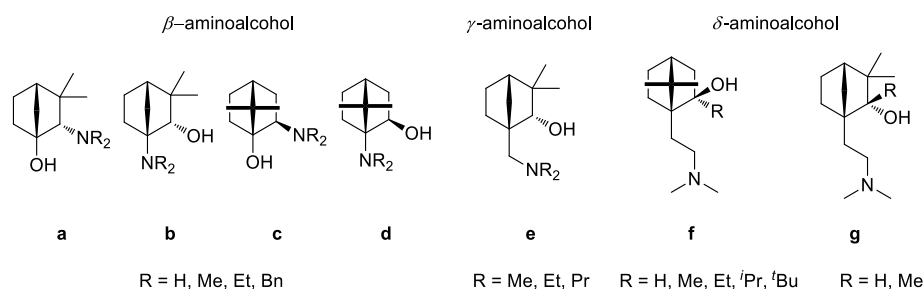


Figura 6. β -, γ - y δ -Aminoalcoholes norbornánicos estudiados por García Martínez.

Los diferentes resultados obtenidos fueron explicados en base a modelos de ET basados en los propuestos por Noyori, estableciendo comparaciones entre los ligandos de la misma serie. Por ejemplo, resultó interesante comprobar que, para los δ -aminoalcoholes derivados de alcanfor (p.e., **f** en la Figura 6), una variación pequeña en la estructura (R = Me o R = H) producía una completa inversión en el sentido de la estereodiferenciación (62% de *ee* en alcohol mayoritario *R*, mediante **f** con R = Me vs. 66% de *ee* en alcohol mayoritario *S*, mediante **f** con R = H; ver la Figura 6). Para explicar estos resultados se propusieron los ET mostrados en la Figura 7. Así, la existencia del grupo metilo en la posición 2 *endo* del norbornano hace que las moléculas reaccionantes se coordinen preferentemente por la cara *exo* del catalizador (ver el ET pro-*S* **a** en la Figura 7), al contrario de lo que ocurre en ausencia de dicho grupo (coordinación por la cara *endo*; ver el ET pro-*R* **b** en la Figura 7).^{40a}

⁴⁰ (a) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1959; (b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 753; (c) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3055.

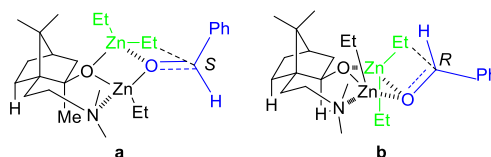
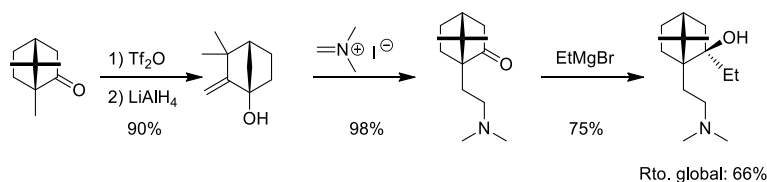


Figura 7. Diferentes ET, pro-*R* y pro-*S*, propuestos por García Martínez para dos δ -aminoisoborneos análogos.

La ruta sintética para obtener estos ligandos, aunque también parte de (1*R*)-alcanfor natural (o (1*R*)-fencona, 1,3,3-trimetilnorbornan-2-ona, según el caso), implica transformaciones más complejas que las empleadas en la síntesis de otros aminoisoborneos previos como el DAIB de Noyori, el MIB de Nugent, o los 10-aminoisoborneos desarrollados por Oppolzer y Aoyama a partir de ácido 10-canforsulfónico (*vide supra*). En concreto, se requieren una o dos transposiciones de Wagner-Meerwein estereocontroladas, que permiten introducir un heteroátomo o un resto 2-aminoetilo en una de las posiciones cabeza de puente del esqueleto norbornánico (p.e., ver el Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis estereocontrolada de un δ -aminoisoborneol desarrollado por García Martínez (con grupo 2-aminoetilo en posición cabeza de puente).

Otros ejemplos de aminoalcoholes derivados de alcanfor son los basados en 1-amino-2-*exo*-norbornan-2-ol desarrollados por Uang (Figura 8). Uno de estos ligandos, concretamente el basado en morfolina (**c** en la Figura 8) ha resultado altamente eficiente promoviendo la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos y α,β -insaturados (hasta 94% y 92% de *ee*, respectivamente) y también alifáticos (valores de *ee* superiores al 88%), empleando en todos los casos bajas cargas catalíticas (2% equiv. mol.).⁴¹ Su síntesis, sin embargo, es también más compleja que la de otros aminoisoborneos, como el DAIB o el MIB, tal y como muestra el Esquema 9.

⁴¹ Wu, Z.-L.; Wu, H.-L.; Wu, P.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1556.

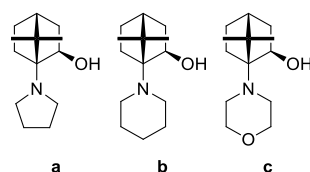
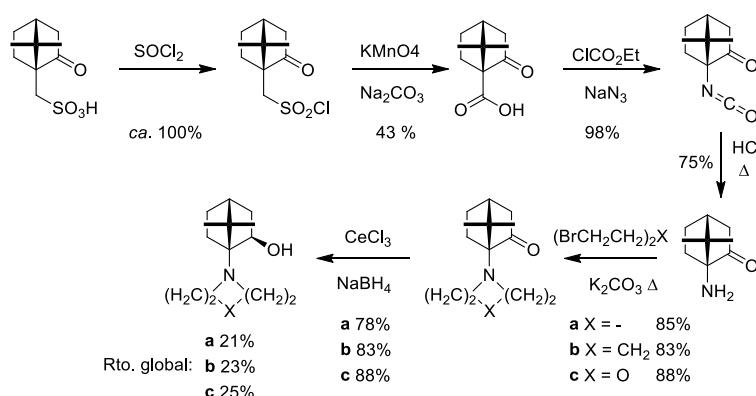


Figura 8. β -Aminoalcoholes norbornánicos desarrollados por Uang.



Esquema 9. Síntesis estereocontrolada de los ligandos de Uang.

I.1.3.1.1.2. Aminoalcoholes derivados de otros productos naturales

Además del alcanfor, otros productos naturales del *Chiral Pool* han servido como sustratos de partida para la preparación de interesantes ligandos quirales capaces de promover eficientemente la adición de reactivos organozíncicos a aldehídos. Los sustratos de partida más utilizados suelen ser aminoácidos, aminoalcoholes, aminas y ácidos naturales.

Dentro de este grupo hay que destacar los β -aminoalcoholes *N,N*-dialquilados derivados de norefedrina desarrollados por Soai (**a** en la Figura 9). Se trata de ligandos de gran sencillez estructural, que han resultado eficientes para la metilación y etilación enantioselectiva de aldehídos aromáticos y alifáticos, consiguiendo excelentes enantioselectividades (valores de *ee* hasta el 95%).⁴² En particular, la norefedrina *N,N*-di-*n*-butilada proporciona una excelente enantioselectividad en la adición de dimetilzinc a aldehídos aromáticos. Este grupo también ha descrito varios ligandos quirales derivados del aminoácido natural L-prolina (**b** en la Figura 9) que muestran enantioselectividades muy elevadas para etilación de aldehídos aromáticos.⁴³ Como en otros aminoalcoholes

⁴² Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4264.

⁴³ Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7111.

previamente estudiados, los sustituyentes, tanto del nitrógeno como del carbono carbinólico, son factores estructurales importantes en el control estereoquímico de la reacción. Así, en el caso de los derivados de prolina (**b** en la Figura 9) el mejor resultado ($ee = 100\%$ en etilación de benzaldehído) se obtiene para $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$.⁴³ Wang ha utilizado este mismo prolinol en arilación, obteniendo ee variables dependiendo del aldehído aromático empleado.⁴⁴

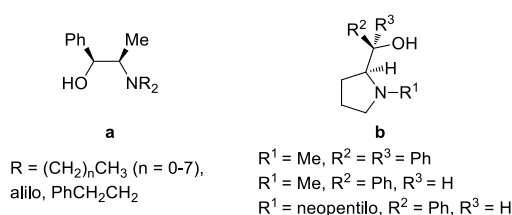


Figura 9. β -Aminoalcoholes sencillos derivados de productos naturales.

Otro ejemplo de aminoalcohol quiral derivado de un producto natural es el β -aminoalcohol basado en azetidina y ferroceno desarrollado por Wang a partir del aminoácido natural L-metionina (**a** en la Figura 10).⁴⁵ Este ligando es capaz de promover la etilación de distintos aldehídos, tanto aromáticos como alifáticos (con valores de ee hasta el 98%), mediante el empleo de 3% equiv. mol. de ligando, además de la metilación (72-94% de ee) empleando 5% equiv. mol. de ligando y la arilación (ee 70-96% de ee , para aldehídos aromáticos) de dichos aldehídos con 10% equiv. mol. de ligando, o la alquilación de benzaldehído (85% de ee) utilizando dimetoxipoli(etilenglicol), DIMPEG, como aditivo y 10% equiv. mol. de ligando. Sin embargo, a pesar de su versatilidad, su estructura compleja basada en amino ferroceno, hace que sea poco sostenible desde el punto de vista de la economía de su producción.

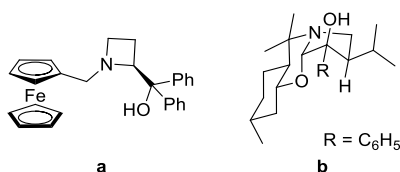


Figura 10. β -Aminoalcoholes complejos derivados de productos naturales.

En este sentido, Nieto ha desarrollado oxazinas derivadas de (–)-8-aminomentol (**b** en la Figura 10), como ligandos quirales capaces de promover la adición enantioselectiva

⁴⁴ Zhao, G.; Li, X.-G.; Wang, X.-R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399.

⁴⁵ Wang, M.-C.; Zhang, Q.-J.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Jing, T.-T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168.

de dietilzinc a aldehídos aromáticos, alifáticos y α,β -insaturados, con buenos resultados (88-99% de *ee*).⁴⁶ Sin embargo, a pesar de su efectividad y versatilidad, estos ligandos necesitan del empleo de cargas catalíticas relativamente altas para alcanzar altas eficiencias (10% equiv. mol.) y, además, su síntesis (a partir de (–)-8-aminomentol, un derivado del terpeno natural (–)-mentol) es bastante compleja, lo que hace que sean ligandos poco sostenibles.

Recientemente, Rachwalski ha desarrollado β -aminoalcoholes basados en aziridina quiral y derivados de ácido (*S*)-láctico (**a** en la Figura 11), que pueden catalizar la adición de dietilzinc y difenilzinc a distintos aldehídos aromáticos y alifáticos con buenos resultados (81-94% de *ee*); sin embargo, su empleo requiere altas cargas catalíticas (10% equiv. mol.) y exceso de reactivo organozíncico (3 equiv. mol.).⁴⁷ Siguiendo un diseño estructural análogo, basado en aziridina quiral, el mismo grupo de investigación ha desarrollado una serie de β -aminoalcoholes a partir de óxido de limoneno (**b** en la Figura 11). Estos amino alcoholes pueden promover la etilación y fenilación de aldehídos aromáticos y alifáticos con valores de *ee* comprendidos entre el 90 y el 96%, pero utilizando una vez más altas cargas catalíticas (10% equiv. mol.) y exceso de reactivo organozíncico.⁴⁸

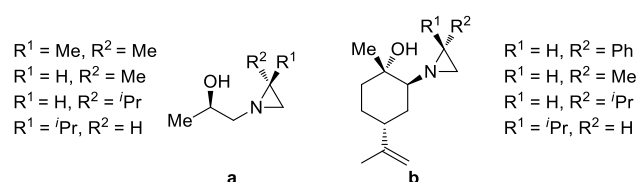


Figura 11. β -Aminoalcoholes complejos basados en aziridina, y derivados de ácido láctico (**a**) o limoneno (**b**).

I.1.3.1.1.3. Aminoalcoholes no derivados de productos naturales

Con el objetivo de mejorar eficiencia y versatilidad en la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, continuamente aparecen en la bibliografía nuevos tipos de arquitecturas quirales. Sin embargo, en la mayoría de los casos, estos nuevos ligandos suelen ser extremadamente elaborados desde el punto de vista sintético, por lo que se reduce la posibilidad de que su uso pueda ser transferido a la industria, al ser ligandos caros y, en muchos casos poco robustos desde el punto de vista químico, lo que hace que sean poco sostenibles desde el punto de vista económico y/o medioambiental.

⁴⁶ Andrés, C.; Infante, R.; Nieto, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2230.

⁴⁷ Lesniak, S.; Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Obijalska, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1336.

⁴⁸ Rachwalski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 219.

Este es el caso de un interesante β -aminoalcohol trifenilado basado en piperidina desarrollado por Pericàs (**a** en la Figura 12), que presenta un excelente comportamiento catalítico en etilación de todo tipo de aldehídos (92-99% de *ee*, mediante el uso de 6% equiv. mol. de ligando).⁴⁹ Sin embargo, la preparación de este ligando requiere de procesos de síntesis asimétrica (concretamente una epoxidación de Jacobsen para la preparación de un intermedio clave), por no provenir su estructura de productos enantiopuros fácilmente asequibles del *Chiral Pool*.⁴⁹ Además, este ligando muestra como desventaja su alta actividad catalítica, que requiere emplear bajas temperaturas de reacción ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) para conseguir buenas enantioselectividades en ciertos casos, lo que también conlleva gasto medioambiental; sin embargo esto supone una ventaja para la posterior heterogeneización del ligando (ver el apartado I.1.4). Este ligando de Pericàs también ha sido utilizado con éxito en metilación (65-91% de *ee*) y en arilación (60-98% de *ee*) enantioselectiva de aldehídos.⁵⁰

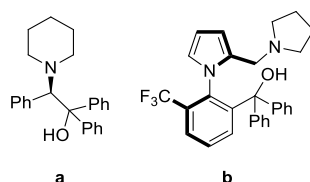


Figura 12. β -Aminoalcoholes no derivados de productos naturales.

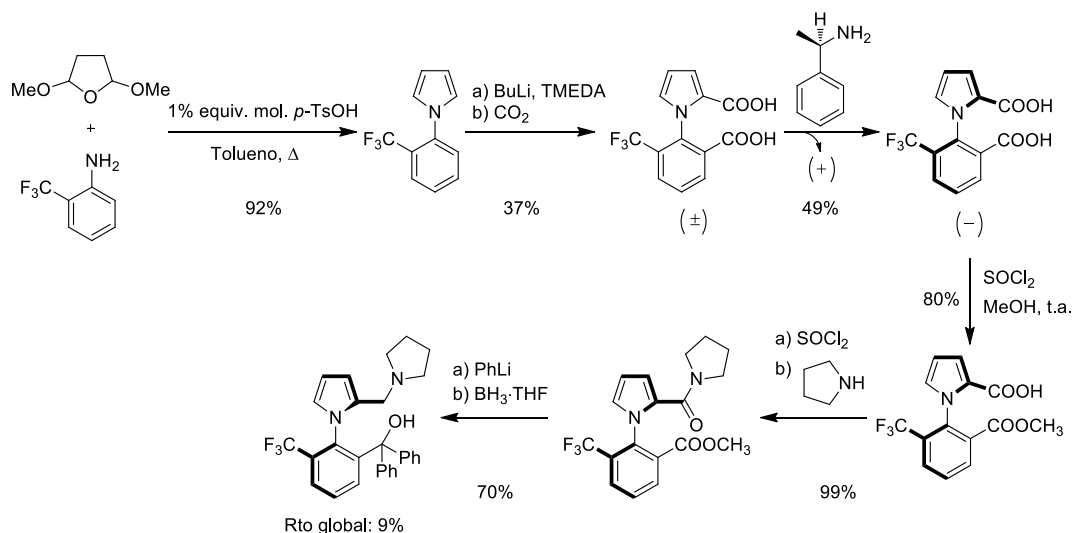
Recientemente, Mátravölgyi ha desarrollado un aminoalcohol basado en pirrolidina y difenilcarbinol con quiralidad axial (**b** en la Figura 12), y lo ha estudiado como ligando quiral en la adición enantioselectiva de dietilzinc a una serie de aldehídos aromáticos, empleando una carga catalítica de 5% equiv. mol. y exceso de dietilzinc (3 equiv. mol.).⁵¹ Aunque se trata de un ζ -aminoalcohol, la rigidez estructural que confiere el sistema atropoisomérico de *N*-fenilpirrol hace que el correspondiente quelato catalítico de zinc (de nueve miembros) sea efectivo, proporcionando enantioselectividades comprendidas entre el 88 y el 95%. A pesar de que este ligando posee tres grupos funcionales con posibilidades coordinativas, los autores proponen que el nitrógeno del anillo de pirrol no interviene en el ET (como es de esperar al participar su par de electrones disponible en la

⁴⁹ Solà, L.; Reddy, K. S.; Vidal-Ferrán, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.-F. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7078.

⁵⁰ (a) Fontes, M.; Verdager, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2532; (b) Rodríguez-Esrich, S.; Reddy, K. S.; Jimeno, C.; Colet, G.; Rodríguez-Esrich, C.; Solà, L.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5340; (c) Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1098.

⁵¹ (a) Faigl, F.; Erdélyi, Z.; Deák, S.; Nyerges, M.; Mátravölgyi. *Tetrahedron Lett* **2014**, 55, 6891; (b) Faigl, F.; Mátravölgyi, B.; Szöllosky, A.; Czugler, M.; Tárkányi, G.; Vékey, K.; Kubinyi, M. *Chirality* **2012**, 24, 532.

aromaticidad de dicho anillo).⁵¹ La síntesis de este ζ -aminoalcohol se muestra en el Esquema 10, e implica la resolución de la mezcla racémica de uno de los intermedios empleando como agente de resolución (*R*)- α -metilbencilamina,⁵² lo que, lógicamente, encarece la síntesis del ligando haciéndolo poco sostenible.



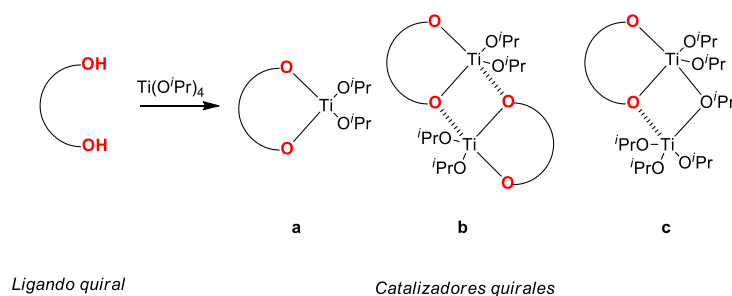
Esquema 10. Síntesis de un aminoalcohol quiral no derivado de producto natural, con empleo de resolución de mezcla racémica.

I.1.3.1.2. Ligandos basados en diol

Además de aminoalcoholes (ligandos de tipo N/O), también se han descrito dioles (ligandos de tipo O/O) como ligandos altamente efectivos en adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos; sin embargo, estos ligandos suelen necesitar de la adición de titanio(IV), normalmente tetraisopropóxido de titanio, para generar un catalizador organometálico efectivo (basado en titanio en lugar de zinc; *cf.* los Esquemas 5 y 11). Por otro lado, mientras que la propuesta de modelos de ET para catalizadores basados en zinc/aminoalcohol suele ser habitual, la propuesta de modelos de ET basados en titanio/diol es menos frecuente, probablemente por la dificultad que implica la posible formación competitiva de distintas especies complejas, tales como monómeros, dímeros o

⁵² (a) Fogassy, K.; Harmat, V.; Böcskei, Z.; Tárkányi, G.; Töke, L.; Faigl, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4771; (b) Faigl, F.; Mátravölgyi, B.; Deák, S.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Balázs, L.; Hermecz, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4259.

especies dinucleares asimétricas (**a**, **b** y **c** en el Esquema 11), que podrían actuar todas ellas como catalizadores efectivos del proceso de adición.⁵³



Esquema. 11. Representación esquemática de un ligando de tipo O/O basado en diol, y posibles catalizadores quirales organotitánicos (**a**, **b** y **c**) formados por reacción con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.

Como complejidad adicional, parece claro que el resto carbonado no es transferido directamente al grupo carbonilo desde el reactivo organozíncico, sino a través de una especie de titanio(IV) (Figura 13).⁵³

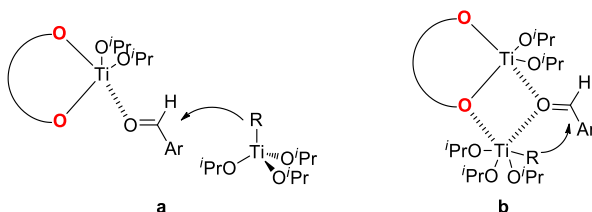


Figura 13. Representación esquemática de dos posibles mecanismos para la catálisis de la adición de reactivos organozíncicos a aldehídos en presencia de diol y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.

Esta premisa se basa en que cuando se emplean reactivos de dialquilzinc con tetraisopropóxido de titanio muestran un comportamiento similar a las correspondientes especies “transferidoras” de titanio-alkilo generadas *in situ*. Dos posibles modelos de activación parecen ser los más factibles: (1) transferencia intermolecular (**a** en la Figura 13), donde solo el aldehído está activado por el catalizador organometálico quiral, que actúa como catalizador monofuncional (ácido de Lewis) y, (2) transferencia intramolecular (**b** en la Figura 13), donde ambos reactivos, aldehído y reactivo organotitánico, están activados por el catalizador organometálico quiral (catalizador bifuncional: ácido y base de Lewis), de forma análoga a lo mostrado previamente para los catalizadores basados en aminoalcohol/zinc (ver los Esquemas 3 y 4).⁵³

⁵³ (a) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 739; (b) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10336.

Fue Seebach quien en 1992, introdujo el empleo de dioles quirales basados en $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (TADDOL) como ligandos efectivos para diversas reacciones de catálisis asimétrica, entre las que se encontraba la adición de reactivos organozínicos a aldehídos (**a** en la Figura 14).⁵⁴

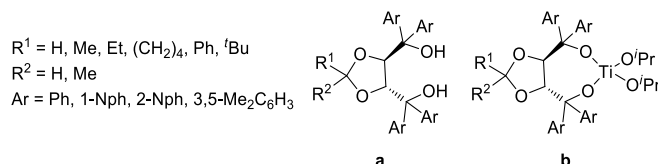
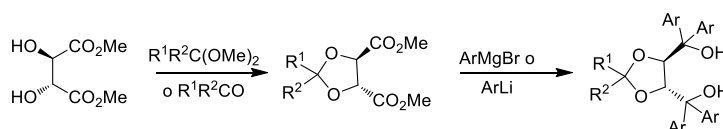


Figura 14. Dioles basados en TADDOL (**a**) y correspondientes TADDOLatos catalíticos de titanio (IV) formados por reacción con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (**b**).

Estos dioles pueden obtenerse fácilmente a partir de ácido tartárico enantiopuro, un compuesto del *Chiral Pool* (Esquema 12), siendo capaces de promover la etilación de una gran variedad de aldehídos con excelentes enantioselectividades (hasta el 98% de *ee*). Sin embargo, es necesario emplear: (1) exceso de tetraisopropóxido de titanio; (2) cargas catalíticas altas (20% equiv. mol.); (3) tiempos de reacción largos (15 h) y; (4) temperaturas bajas ($-22\text{ }^\circ\text{C}$), lo que implica un gasto energético que redundaría en la sostenibilidad del proceso.⁵⁴ Es destacable que, aunque los correspondientes titanatos catalíticos (TADDOLatos de titanio; p.e., **b** en la Figura 14) implican anillos de siete miembros relativamente flexibles, esta flexibilidad no influye negativamente en la actividad catalítica observada.⁵⁴



Esquema 12. Síntesis de dioles basados en TADDOL a partir de (*R,R*)-tartrato de dimetilo.

Posteriormente, los grupos de Chan y Nakai describieron de manera independiente el empleo de 1,1'-binaft-2-ol (BINOL) enantiopuro (**a** en la Figura 15), como ligando quiral efectivo para promover la etilación enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos en presencia de tetraisopropóxido de titanio.^{55,56} Además, Chan empleó también los correspondientes enantiómeros parcialmente hidrogenados (H_8 -BINOL; p.e., **b** en la Figura 15).⁵⁶ Análogamente a los casos anteriores, la especie catalítica activa en la

⁵⁴ (a) Schimdt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1321; (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Meckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92.

⁵⁵ Mori, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6233.

⁵⁶ Zhang, F.-Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3651.

reacción de alquilación parece ser el correspondiente complejo quiral de BINOL y titanio (**c** en la Figura 15). Así, empleando 10% equiv. mol. de BINOL, 1.2 equiv. mol. de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y 3 equiv. mol. de dietilzinc, estos autores obtienen valores de *ee* de hasta el 95% para la etilación de aldehídos aromáticos, y de hasta el 85% para la de aldehídos alifáticos y α,β -insaturados, aunque es necesario disminuir la temperatura a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, lo que lógicamente implica un gasto energético.^{55,56} Aunque estos ligandos no provienen del *Chiral Pool*, actualmente ambos enantiómeros del BINOL son disponibles comercialmente a un precio no muy alto, mientras que los derivados parcialmente hidrogenados (H_8 -BINOL) pueden obtenerse con relativa facilidad mediante hidrogenación en presencia de paladio o rutenio sobre carbono.⁵⁷

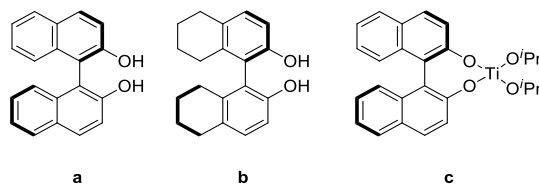


Figura 15. (*R*)-BINOL (**a**), (*R*)-H₈-BINOL (**b**), y BINOLato catalítico de titanio(IV) generado a partir de **b** y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (**c**).

Por otro lado, los grupos de Pu y Chan han descrito, también de forma independiente, la utilización de BINOL enantiopuro en reacciones de alquilación enantioselectiva de aldehídos aromáticos (92-97% de *ee*), utilizando diferentes estrategias para la formación del correspondiente reactivo de alquililzinc.^{11g,58}

I.1.3.1.3. Ligandos basados en hidroxiamida

Los ligandos quirales basados en la agrupación difuncional hidroxiamida han sido menos estudiados para promover la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, a pesar de que dicha agrupación puede mimetizar a la aminoalcohol o diol, ambas descritas como exitosas en dicha reacción (*vide supra*). Además, esta agrupación presenta la ventaja de poder obtenerse fácilmente por amidación de materiales de partida accesibles (hidroxiácidos y aminas, o ácidos y aminoalcoholes), los cuales pueden encontrarse enantiopuros como productos asequibles del *Chiral Pool*. Por otro lado, el grupo funcional amido posee mayor estabilidad química que el amino, lo que simplifica su uso y hace esperar una mayor capacidad de recuperación y reutilización en procesos

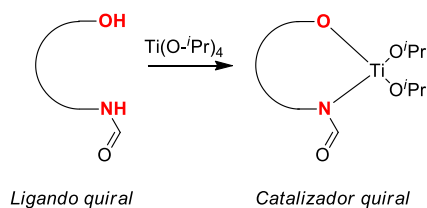
⁵⁷ Korostylev, A.; Tararov, V.; Fisher, C.; Monsees, A.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3220.

⁵⁸ (a) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1855; (b) Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4143; (c) Lu, G.; Li, X.; Chen, G.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 449.

catalíticos sucesivos. Todo ello hace que la agrupación hidroxiamida sea una agrupación privilegiada para el desarrollo de ligandos quirales sostenibles, desde el punto de vista de su producción y empleo, para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos.

I.1.3.1.3.1. Hidroxiamidas próticas

Las hidroxiamidas *N*-monosustituidas (con grupo amido prótico) pueden mimetizar la actividad catalítica de los dioles (*cf.* los Esquemas 11 y 13) y, como tales, han sido probadas conjuntamente con tetraisopropóxido de titanio, para la alquilación y alquinilación enantioselectiva de aldehídos.⁵⁹ Todas estas hidroxiamidas quirales están basadas, bien en ácidos carboxílicos aquirales y aminoalcoholes quirales, bien en hidroxiácidos quirales y aminas aquirales, actuando en todos los casos como ligandos de tipo N/O capaces de coordinar a un centro de titanio(IV), para generar la especie catalítica activa (Esquema 13).



Esquema 13. Representación esquemática de un ligando N/O basado en hidroxiamida prótica, y posible catalizador quiral organotánico formado por reacción con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.

Entre los pocos antecedentes bibliográficos que existen destacan las hidroxiamidas derivadas de ácido (*S*)-mandélico (**a** en la Figura 16), otro producto proveniente del *Chiral Pool*, descritas por Pedro para llevar a cabo la etilación (hasta un 86% de *ee*),⁶⁰ metilación (hasta un 78% de *ee*) y alquinilación (hasta un 92% de *ee*)⁶¹ de diferentes aldehídos; así como las hidroxiamidas derivadas del aminoácido natural L-tirosina desarrolladas por Xu (**b** en la Figura 16), que consiguen buenas enantioselectividades en la feniletinilación de aldehídos alifáticos y vinílicos (88-96% de *ee*), aunque mediante el empleo de una carga catalítica alta (20% equiv. mol.).⁶² Aunque la hidroxiamida prótica descrita por Xu presenta un grupo coordinativo adicional (éter), se trata de un ligando

⁵⁹ Geoghegan, P.; O'Leary, P. *ACS Catal.* **2012**, 2, 573.

⁶⁰ Blay, G.; Fernández, I.; Henández-Olmos, V.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 276, 235.

⁶¹ (a) Blay, G.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 76, 6674; (b) Blay, G.; Cardona, L.; Fernandez, I.; Marco-Aleixandre, A.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4301.

⁶² Li, Y.-M.; Tang, Y.-Q.; Hui, X.-P.; Huang, L.-N.; Xu, P.-F. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3611.

difuncional, ya que dicho grupo éter no participa en ninguna coordinación adicional clave en la actividad catalítica, al encontrarse alejado del sitio catalítico.⁶²

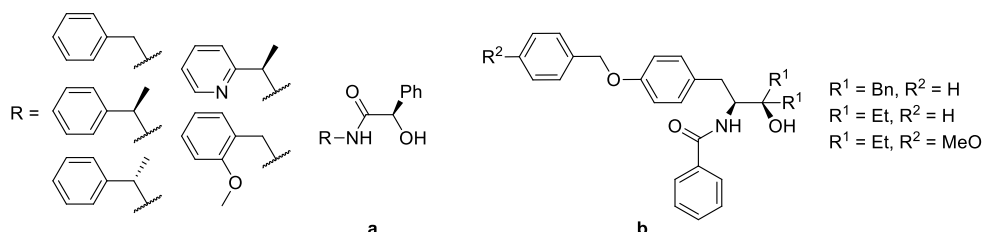


Figura 16. Ligandos quirales basados en hidroxiamida prótica desarrollados por Pedro (a) y Xu (b).

Otro ejemplo de hidroxiamidas con grupo amido prótico son las bis(hidroxiamidas) de simetría C_2 derivadas de ácido isoftálico y aminoalcoholes quirales, desarrolladas por Hui y Xu (a en la Figura 17). Estas hidroxiamidas han sido probadas conjuntamente con tetraisopropóxido de titanio en la adición enantioselectiva de fenilacetileno a aldehídos, alcanzando buenas enantioselectividades para aldehídos aromáticos (88-96% de *ee*) aunque moderadas para alifáticos (52-67% de *ee*).⁶³ En lo que concierne a la tipología de estos ligandos, podrían tratarse de ligandos difuncionales basados en diol, o de ligandos polifuncionales (p.e., basados en amidodiol). Sin embargo, los autores observaron que al bloquear una de las unidades de mono(hidroxiamida), el ligando todavía resultaba eficiente para la adición (hasta 89% de rendimiento y 78% de *ee*) cuando se usaba en las mismas condiciones empleadas para la bis(hidroxiamida) sin bloquear, lo que viene a demostrar que las dos unidades de mono(hidroxiamida) actúan como ligandos independientes en el sistema catalítico, comportándose dichas bis(hidroxiamidas) como simples ligandos duplicados de tipo N/O. Un caso análogo a éste es el de las hidroxiamidas de simetría C_3 derivadas de aminoalcoholes quirales descritas por Du (p.e., b en la Figura 17),⁶⁴ donde nuevamente el ligando se comporta como un simple ligando difuncional hidroxiamídico, de tipo N/O, triplicado, y no como un ligando polifuncional. Concretamente la tris(hidroxiamida) b representada en la Figura 17 ha resultado ser la más eficiente de la serie estudiada por Du, alcanzando hasta un 92% de *ee* en feniletinilación de aldehídos aromáticos.

⁶³ Hui, X.-P.; Yin, C.; Chen, Z.-C.; Huang, L.-N.; Xu, P.-F.; Fan, G.-F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2553.

⁶⁴ Fang, T.; Du, D.-M.; Lu, S.-F.; Xu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2081.

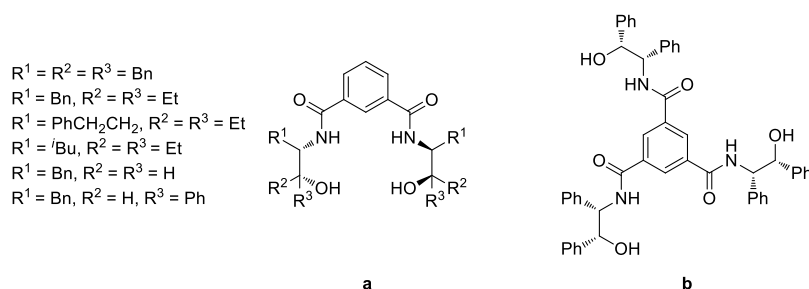
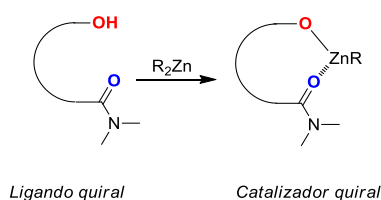


Figura 17. Hidroxiamidas próticas de simetría C_2 desarrolladas por Hui y Xu (**a**) y de simetría C_3 desarrolladas por Du (**b**).

I.1.3.1.3.2. Hidroxiamidas apróticas

Las hidroxiamidas N,N -disustituídas (amidas apróticas) también se han empleado como ligandos quirales para la adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos. A diferencia de los anteriores, estas pueden actuar en ausencia de titanio, lo cual es fácil de explicar atendiendo al hecho de que dicha agrupación funcional hidroxilo-amido aprótico puede mimetizar a la agrupación funcional hidroxilo-amino de los aminoalcoholes. Así, en este caso, puede proponerse para la especie catalítica un alcóxido de zinc(II) que se encuentra quelatado por el oxígeno carbonílico del grupo amido. Por tanto, estas hidroxiamidas actuarían como ligandos de tipo O/O, pero mimetizando a los de tipo N/O basados en aminoalcohol y no a los de tipo O/O basados en diol (Esquema 14). Aunque esta agrupación funcional ha sido poco explorada, las hidroxiamidas quirales N,N -disustituídas presentan una serie de ventajas sobre aminoalcoholes y dioles análogos: (1) se preparan fácilmente por simple amidación de materiales de partida sencillos; (2) no precisan de la adición de titanio, como sí ocurre en dioles e hidroxiamidas próticas y; (3) presentan mayor robustez química que los correspondientes aminoalcoholes.



Esquema 14. Representación esquemática de ligando basado en hidroxiamida aprótica y correspondiente quelato catalítico de zinc(II).

Fue Oppolzer quien describió en 1988 el primer ejemplo de ligando quiral basado en hidroxiamida N,N -dialquilada (**a** en la Figura 18) capaz de promover la adición de dietilzinc a benzaldehído en ausencia de titanio (*ee* de 91%), aunque con un rendimiento

muy moderado (68%).³⁶ Para explicar la actividad catalítica de este ligando, Oppolzer propuso la formación de un alcóxido de zinc coordinado también por el oxígeno carbonílico (ligando de tipo O/O; **b** en la Figura 18). Este catalizador explica la formación preferente de un ET diastereoisomérico (**c** en la Figura 18), donde las posibles interacciones estéricas se encuentran minimizadas: las moléculas reactivas, benzaldehído y dietilzinc, se encuentran coordinadas al catalizador por la cara *endo* del sistema norbornánico, dispuestas a la mayor distancia posible de dicho sistema, y localizando al grupo fenilo en disposición *anti* respecto al zinc alcóxido.

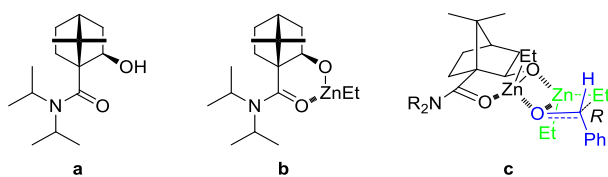


Figura 18. Hidroxiamida aprótica desarrollada por Oppolzer (**a**), correspondiente catalizador etilzincico (**b**) y ET preferente (**c**) propuestos para etilación de benzaldehído.

Siguiendo en esta línea y con objeto de mejorar el rendimiento obtenido mediante el empleo de la hidroxiamida diisopropilada de Oppolzer, de la Moya describió en 2008 una serie de hidroxiamidas análogas (p.e., **a** y **b** en la Figura 19) a partir de ácido (1*S*)-cetopínico,⁶⁵ un derivado comercial de (1*R*)-alcanfor.⁶⁶

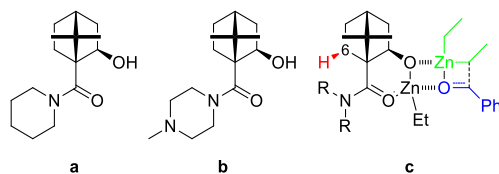


Figura 19. Ejemplos de hidroxiamidas apróticas descritas por de la Moya (**a** y **b**), y correspondiente ET preferente (**c**) para etilación enantioselectiva de benzaldehído (en color rojo se representa el hidrógeno 6-*exo* descrito por de la Moya como factor clave en el control de la actividad catalítica).

Estas nuevas hidroxiamidas permiten etilar el benzaldehído con mejores rendimientos químicos que la hidroxiamida de Oppolzer (93-96% vs. 68%) gracias a la disminución del impedimento estérico alrededor del átomo de nitrógeno. Sin embargo, las enantioselectividades alcanzadas fueron inferiores (48-74% vs. 91% de *ee*).

⁶⁵ Ácido (1*S*)-7,7-dimetil-2-oxonorbornano-1-carboxílico

⁶⁶ (a) de las Casas Engel, T.; Lora Maroto, B.; García Martínez, A.; de la Moya Cerero, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 646; (b) *Ibid. Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2003.

Las diferencias observadas en el *ee* pudieron ser explicadas teniendo en consideración la posibilidad de modular cambios conformacionales clave en el ET, a través del grupo dialquilamino del ligando. Así, grupos muy voluminosos, como los presentes en la hidroxiamida de Oppolzer, pueden producir un cambio conformacional en el quelato de zinc de seis miembros, para aliviar la interacción estérica entre un grupo R unido al nitrógeno y el hidrógeno 6-*exo* del resto norbornánico (ver ET **c** en la Figura 19 con R = *i*Pr). Por otro lado, se observó que tanto la hidroxiamida basada en metilpiperazina (**b** en la Figura 19), que presenta una agrupación amino adicional que podría hacer posible su actuación como ligando polifuncional N/N/O de tipo aminohidroxiamida, como la basada en piperidina (sin agrupación funcional extra; **a** en la Figura 19), muestran comportamientos similares. Es decir, ambas actúan como simples ligandos N/O hidroxiamídicos, siendo clave la rigidez del quelato de zinc basado en amida (ver **c** en la Figura 18) en el alejamiento del grupo metilamino piperazínico (cuando se parte de **b**) de su centro metálico, evitando así coordinaciones extra en el ET.

I.1.3.2. Ligandos con más de dos grupos funcionales (polifuncionales)

La introducción de grupos funcionales coordinativos adicionales en un ligando quiral difuncional pueden tener interesantes consecuencias sobre su actividad catalítica. En principio, cabría esperar que un ligando trifuncional (tridentado) confiriera una mayor rigidez al quelato de zinc que uno difuncional (bidentado), favoreciendo la enantioselectividad. No obstante, esto no siempre es así, ya que el centro de coordinación adicional puede jugar un papel no trivial, en muchos casos desconocido, en el proceso catalítico. Así, distintos estudios de comparación entre ligandos bi- y tridentados muestran distintas tendencias, desde no observarse variación en la actividad catalítica, hasta observarse enantioselectividades opuestas. Por otro lado, el hecho de introducir un grupo funcional adicional puede evitar la adición de titanio en ligandos difuncionales que requieren de este metal (dioles e hidroxiamidas próticas), al producirse la activación catalítica de forma distinta.

Son interesantes las parejas de ligandos en los que la polifuncionalización provoca un cambio en el sentido preferente de la estereodiferenciación. El primer ejemplo de este efecto fue comunicado en 1988 por Oppolzer, que describió un diaminoalcohol basado en isoborneol (Figura 20, ligando de tipo N/N/O), que era capaz de catalizar la adición de dietilzinc a benzaldehído con un nivel de enantioselectividad similar a un aminoisoborneol relacionado (**a** en la Figura 5, ligando de tipo N/O), aunque con inversión en el sentido de la estereoselección.³⁶ Para explicar esta inversión, Oppolzer propone para su diaminoisoborneol, un ET en el que el zinc catalítico se encuentra

pentacoordinado (**b** en la Figura 21),⁶⁷ a diferencia del ET propuesto para el aminoisoborneol simple con zinc tetracoordinado (**a** con R = *i*Pr en la Figura 21). La pentacoordinación provoca que la pareja de estados diastereoméricos más estable sea la *sin* y no la *anti*, como ocurre con el ligando bidentado, obteniéndose el alcohol de configuración *S* como producto mayoritario.

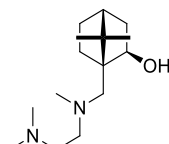


Figura 20. Ligando polifuncional N/N/O basado en diaminoisoborneol descrito por Oppolzer.

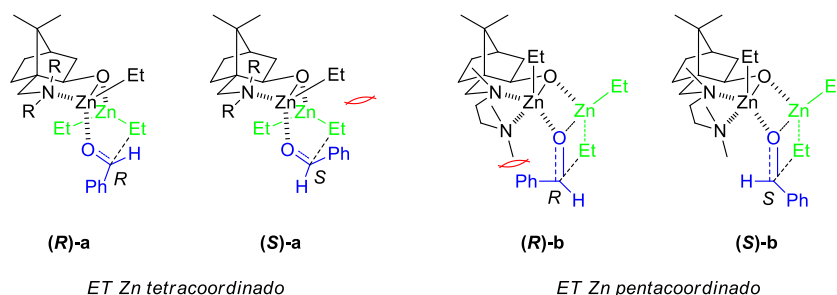


Figura 21. ET propuestos para la etilación enantioselectiva de benzaldehído mediante un ligando N/O basado en 10-aminoisoborneol (**a**), y mediante un ligando N/N/O análogo basado en 10-[(2-aminoetil)amino]isoborneol (**b**).

Otro estudio realizado sobre el efecto de la polifuncionalización en el curso estereoquímico de la adición de dietilzinc a aldehídos, es el llevado a cabo por Martens y Brunet, donde describen una importante variación de la actividad catalítica en β -aminoalcoholes derivados de (*R*)-cisteína, (*S*)-metionina y (*S*)-leucina por el efecto de la polioxigenación del resto amínico (Figura 22).⁶⁸ Sobre la base de estudios computacionales, Martens y Brunet proponen que el ET propuesto por Noyori, en el que solo participa la unidad de aminoalcohol, solo puede aplicarse a los aminoalcoholes polioxigenados estudiados cuando el resto oxigenado es el morfolino, ya que para ciclos con más oxígenos los datos computacionales en base a este modelo no explican los datos

⁶⁷ El aumento de la coordinación de 4 a 5 puede ser debido al fuerte carácter coordinativo de los grupos amino. La geometría impuesta por el zinc pentacoordinado permite la disposición *sin* de los grupos etilo del dietilzinc. Se ha descrito el zinc pentacoordinado en ref. 36.

⁶⁸ (a) Kossenjans, M.; Pennemann, H.; Martens, J.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4123; (b) Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E.; Pennemann, H.; Kossenjans, M.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3323.

experimentales obtenidos. Por tanto, concluyen que deben existir otros efectos, debidos a la participación de los grupos funcionales adicionales, que afectan a la estereoselectividad observada.

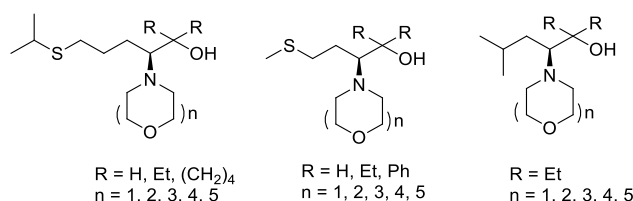


Figura 22. Ligandos polioxigenados basados en aminoalcohol estudiados por Martens y Brunet.

Con objeto de comprobar esta tendencia, de la Moya sintetizó y estudió una serie de γ -aminoalcoholes polioxigenados, basados en isoborneol y derivados de ácido (1*S*)-cetopínico (Figura 23).⁶⁹ El γ -aminoalcohol con un resto morfolino (**a** en la Figura 23) había sido anteriormente descrito y evaluado en etilación de benzaldehído por Aoyama (72% de *ee*, *R*),³⁷ que explicaba el sentido preferente de la estereodiferenciación en base a un ET favorecido de tipo Noyori (*i.e.*, con zinc tetracoordinado; (**R**)-**a** en la Figura 21), de manera análoga a lo descrito por Oppolzer para explicar la actividad catalítica del 10-(diisopropilamino)isoborneol.³⁶

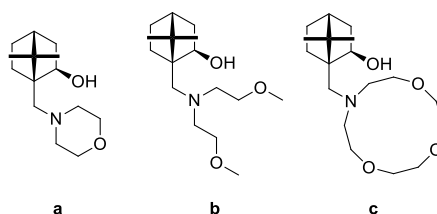


Figura 23. Ligandos polioxigenados basados en aminoalcohol estudiados por de la Moya.

Los γ -aminoalcoholes sintetizados por de la Moya fueron evaluados en la adición de dietilzinc a benzaldehído, encontrando que estos ligandos también son sensibles a la variación en el número de heteroátomos adicionales coordinativos que porta el resto amínico,⁶⁹ tal y como habían detectado Martens y Brunet en su estudio con β -aminoalcoholes polioxigenados derivados de aminoácidos.⁶⁸ La mayor variación se observó para el ligando dioxigenado no heterocíclico (**b** en la Figura 23), para el que incluso se

⁶⁹ Márquez Sánchez-Carnerero, E.; de las Casas Engel, T.; Lora Maroto, B.; de la Moya Cerero, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2655.

llega a observar una inversión en el sentido preferente de la estereodiferenciación (36 % de *ee*, *S*), frente a la observada para el ligando basado en heterociclo trioxigenado (**c** en Figura 23; 52% de *ee*, *R*), con mayor número de oxígenos, pero con menor flexibilidad conformacional.⁶⁹ Para explicar este efecto, de la Moya propuso un ET favorecido en el que dos oxígenos convenientemente localizados pueden ser capaces de producir una activación adicional en la molécula de dietilzinc, actuando como una pinza y dirigiendo la adición por la cara pro-*S* del benzaldehído (Figura 24).⁶⁹ Así, para los ligandos polioxigenados (**b** y **c** en la Figura 23), el ET competitivo pro-*S* (Figura 24) podría estar actuando conjuntamente con el ET clásico (de tipo Noyori) pro-*R* (**(R)-a** en la Figura 21), lo que explicaría la pérdida de enantioselectividad observada en dichos ligandos polioxigenados frente a la observada para su análogo basado en morfolina (**a** en la Figura 23). Según esta hipótesis, el ET no clásico, pro-*S* (Figura 24) debe ser el ET preferente para el caso del ligando dioxigenado (**b** en la Figura 23; 36% de *ee*, *S*).⁶⁹

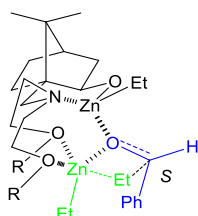


Figura 24. ET competitivo propuesto por de la Moya para la etilación enantioselectiva de benzaldehído mediante 10-[bis(2-alcoxietil)amino]isoborneoles.

Siguiendo en esta línea, de la Moya también estudió el efecto de la polioxigenación en la actividad catalítica de hidroxiamidas de estructura referible a la de los 10-aminoisoborneoles previamente estudiados.⁶⁹ Para ello, sintetizó las hidroxiamidas polioxigenadas relacionadas con dichos γ -aminoalcoholes (Figura 25), y evaluó su actividad catalítica en la adición de dietilzinc a benzaldehído.⁷⁰ Los resultados obtenidos muestran que no hay cambio en la actividad catalítica de dichas hidroxiamidas al variar el número de oxígenos adicionales en su estructura, lo que corrobora los quelatos catalíticos propuestos por Oppolzer para explicar la actividad catalítica en este tipo de ligandos (**b** en la Figura 18).³⁶

⁷⁰ Márquez Sánchez-Carnerero, E.; de las Casas Engel, T.; Lora Maroto, B.; de la Moya Cerero, S. *Arkivoc* **2011**, x, 351.

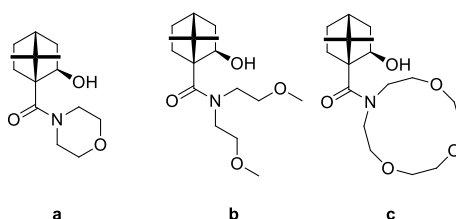


Figura 25. Ligandos polioxigenados basados en hidroxiamida estudiados por de la Moya.

El diferente comportamiento observado entre amino y amidoisoborneoles pudo ser explicado en base a la diferente estructura de los catalizadores quirales derivados de ambos tipos de ligandos.^{69,70} Así, en los catalizadores derivados de aminoalcohol (**a** en la Figura 26) la quelación del alcóxido de zinc por el átomo de nitrógeno posibilita el acercamiento de los átomos de oxígeno que porta el resto amínico a las posiciones donde se produce la activación catalítica (enlace Zn-O), mientras que en los catalizadores derivados de hidroxiamida (**b** en la Figura 26) la quelación la efectúa el grupo carbonilo, lo que aleja a los oxígenos del resto amínico del enlace Zn-O.^{69,70}

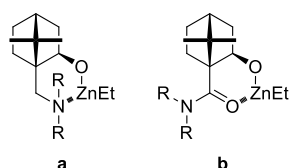


Figura 26. Diferentes estructuras en catalizadores etilzíncicos propuestos para 10-aminoisoborneoles (**a**) y amidoisoborneoles análogos (**b**).

Como se ha comentado, el efecto de la polifuncionalización puede jugar un papel de difícil racionalización en la actividad catalítica de un determinado ligando. Un ejemplo es la hidroxiamida prótica desarrollada por Velmathi a partir de (1*S*,2*R*)-norefedrina y ácido furoico (**a** en la Figura 27), que promueve la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos con buenos resultados (valores de *ee* hasta el 99%) en ausencia de titanio(IV),⁷¹ probablemente gracias a la presencia del oxígeno furanoico actuando como centro de coordinación adicional. Sin embargo, las hidroxiamidas próticas desarrolladas por O'Leary a partir de ácido L-pirolglutámico y aminoalcoholes quirales (**b** en la Figura 27) solo alcanzan enantioselectividades moderadas (valores de *ee* hasta 74%) en etilación enantioselectiva de aldehídos aromáticos, requiriendo el empleo de tetraisopropóxido de titanio.⁷²

⁷¹ Ananthi, N.; Balakrishnan, U.; Vinu, A.; Ariga, K.; Velmathi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1731.

⁷² Geoghegan, P.; O'Leary, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 867.

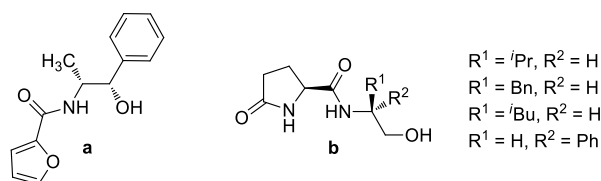


Figura 27. Ligandos basados en hidroxiamida prótica polifuncional desarrollados por Velmathi (a) y O'Leary (b).

Con el objeto de conseguir una mayor estereodiferenciación en base a la generación de ET con mayores condicionantes estéricos, se ha desarrollado una serie de nuevos ligandos polifuncionales con estructuras de cierta complejidad sintética. Un ejemplo de esto lo constituyen los ligandos quirales tridentados basados en fenantrolina y 1,1'-binaftaleno diseñados por Nishiyama (a en la Figura 28), en los que la unidad de fenantrolina aporta centros de coordinación adicionales (ver ET b en la Figura 28), mientras que el esqueleto 1,1'-binaftalénico aporta el entorno quiral estereodiferenciador (quiralidad axial).⁷³ Estos ligandos de tipo N/N/O son capaces de promover la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos con buenos resultados (88-95% de *ee*) mediante el empleo de una baja carga catalítica (2% equiv. mol.), aunque para aldehídos α,β -insaturados el *ee* disminuye sensiblemente (59%).⁷³

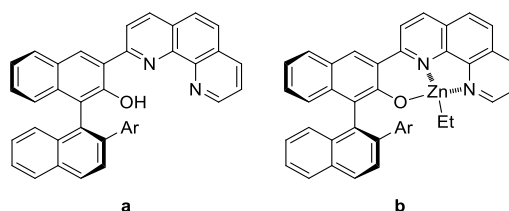


Figura 28. Ligando N/N/O desarrollado por Nishiyama (a) y correspondiente catalizador etilzíncico (b).

Taneja ha utilizado L-vasicina (a en la Figura 29) y derivados de ésta como ligandos quirales tridentados para la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos,⁷⁴ sobre la base de suponer que esta estructura posee características idóneas para actuar como ligando N/N/O basado en β -aminoalcohol. Estos ligandos promueven la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos (80-98% de *ee*), pero empleando cargas catalíticas relativamente altas (10% equiv. mol.). Los autores proponen como catalizador efectivo de la reacción un complejo de zinc en el que están involucrados

⁷³ Naganawa, Y.; Namba, T.; Aoyama, T.; Shoji, K.; Nishiyama, H. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13224.

⁷⁴ Aga, M. A.; Kumar, B.; Rouf, A.; Shah, B. A.; Taneja, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2639.

el grupo hidroxilo y los dos átomos de nitrógeno (**b** en la Figura 29). De esta forma, el correspondiente ET resulta bastante rígido, lo que se traduce en una mejor estereodiferenciación.⁷⁴

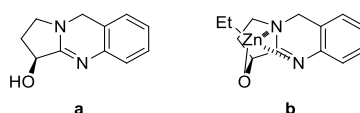


Figura 29. L-Vasicina (**a**) y correspondiente catalizador etilzíncico (**b**).

Un aspecto particular a tener en cuenta en ligandos polifuncionalizados es la existencia de simetría. La presencia de un eje de simetría C_2 en un ligando quirral reduce a la mitad el posible número de ET diastereoméricos competitivos. Debido a esto, los compuestos con simetría C_2 deberían exhibir mejores capacidades estereodiferenciadoras que sus análogos de simetría C_1 (no simétricos).⁷⁵ Un ejemplo que puede ilustrar el efecto producido por la polifuncionalización y la simetría C_2 puede observarse en ciertos ligandos basados en hidroxiamida y aminoalcohol de simetrías C_2 y C_3 desarrollados por de la Moya (Figura 30), cuando se comparan con las hidroxiamidas y aminoalcoholes análogos de simetría C_1 .^{66b} Los resultados obtenidos al evaluar la actividad catalítica de estos ligandos muestran que la bis(hidroxiamida) de simetría C_2 basada en piperazina (**a** en la Figura 30) es capaz de promover la etilación de benzaldehído con 97% de rendimiento y 90% de *ee*. Este resultado demuestra que la eficiencia de la hidroxiamida de Oppolzer (**a** en la Figura 18) puede mejorarse mediante el empleo de bis(hidroxiamidas) que involucren el uso de diaminas secundarias con bajo impedimento estérico alrededor de los átomos de nitrógeno.

Para explicar la alta enantioselectividad alcanzada mediante el empleo de la mencionada bis(hidroxiamida) basada en piperazina, de la Moya propuso la generación de un dialcóxido simétrico de zinc en el que un único centro metálico se encuentra quelatado por los dos carbonilos amídicos (**a** en la Figura 31).^{66b} Por tanto, el ligando bis(hidroxiamídico) actúa como un ligando polifuncional de tipo O/O/O/O, siendo más estereodiferenciador y más reactivo que el correspondiente catalizador postulado para ligandos de simetría C_1 (**b** en la Figura 31).^{66b}

⁷⁵ (a) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581; (b) Halm, C.; Kurth, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 510.

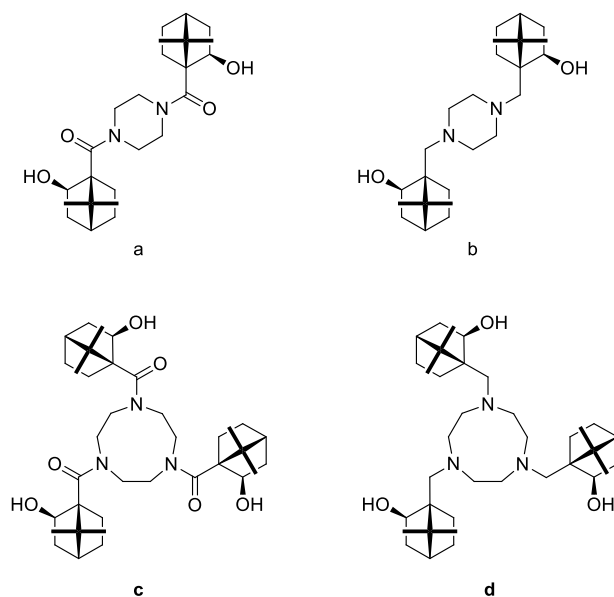


Figura 30. Hidroxiamidas y aminoalcoholes de simetría C_2 y C_3 desarrollados por de la Moya.

Sin embargo, el bis(aminoalcohol) análogo (**b** en la Figura 30) muestra una menor eficiencia que la correspondiente bis(hidroxiamida) (52% vs. 90% de ee). Este hecho puede explicarse ahora por la formación de un catalizador dimetálico (**c** en la Figura 31), con pérdida de simetría C_2 y en donde existen dos centros catalíticos con posibles actividades competitivas. En cuanto a los ligandos de simetría C_3 (**c** y **d** en la Figura 30), estos promueven la reacción pobremente: 39% y 12% de ee para la hidroxiamida y el aminoalcohol, respectivamente. Estas bajas enantioselectividades pueden ser debidas, como en el caso anterior, a la coexistencia de diferentes especies catalíticas, debido a la capacidad del ligando polifuncional para coordinar uno o varios átomos de zinc, generando quelatos catalíticos de simetría C_1 .^{66b}

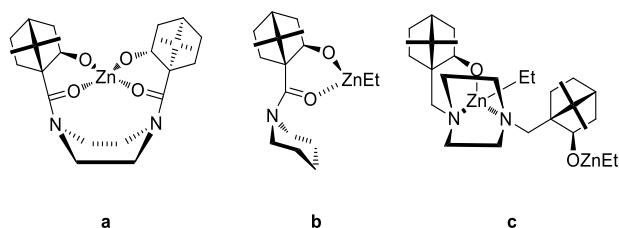


Figura 31. Catalizadores propuestos por de la Moya para: hidroxiamidas de simetría C_2 (**a**), hidroxiamidas de simetría C_1 (**b**) y aminoalcoholes de simetría C_2 análogos (**c**).

La alta eficiencia conseguida por la bis(hidroxiamida) basada en piperazina (**a** en la Figura 30), llevó a de la Moya a desarrollar una serie de bis(hidroxiamidas) análogas de simetría C_2 , con objeto de estudiar los posibles efectos causados por cambios estructurales en el espaciador diamínico (longitud, flexibilidad, presencia de nitrógenos próticos, etc.) en la actividad catalítica (Figura 32).⁷⁶ Este estudio concluye que las amidas apróticas son más eficientes que las próticas y, también, que las bis(hidroxiamidas) con espaciadores cortos, de dos carbonos de longitud, tienen una eficiencia mayor que las bis(hidroxiamidas) con espaciadores más largos, que a diferencia de los primeros, pueden formar complejos bimetalicos de simetría C_1 . Los ligandos más eficientes fueron probados en la etilación de diferentes aldehídos aromáticos y α,β -insaturados, promoviendo la reacción con rendimientos de moderados a altos (71-92%) y valores de *ee* de moderados a excelentes (73-97%).

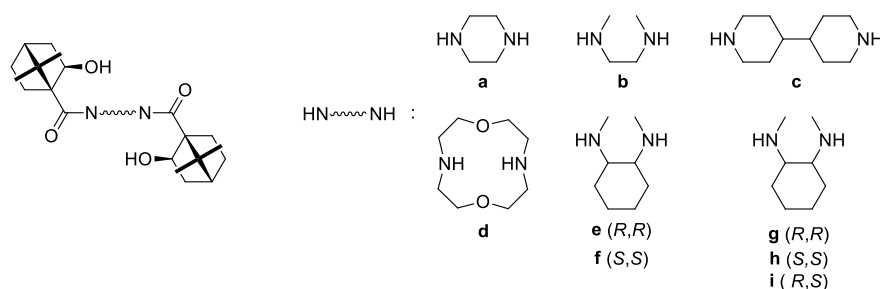


Figura 32. Bis(hidroxiamidas) de simetría C_2 estudiadas por de la Moya.

Otro ejemplo que puede ilustrar el efecto conjunto de la polifuncionalización y la simetría lo constituyen los ligandos de simetría C_2 tetradentados O/N/N/O basados en bis(hidropiridina) y desarrollados por Chen a partir de α -pineno (p.e., **a** en la Figura 33).⁷⁷

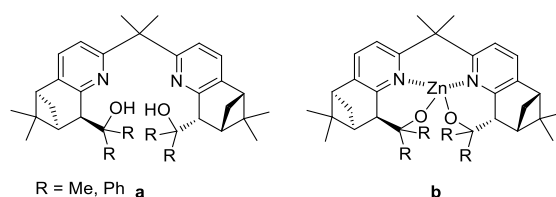


Figura 33. Bis(hidroxipiridina) de simetría C_2 desarrollada por Chen (**a**), y correspondiente catalizador organozincico (**b**).

⁷⁶ de las Casas Engel, T.; Lora Maroto, B.; de la Moya Cerero, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 9, 1717.

⁷⁷ Yi-Shan, S.; Boobalan, R.; Chen, C.; Lee, G.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 55, 327.

Concretamente la bis(hidroxipiridina) representada en la Figura 33 fue empleada con éxito en la etilación de distintos aldehídos, tanto aromáticos como alifáticos, en ausencia de titanio (83-97% de *ee*), proponiéndose la formación de un dialcóxido simétrico de zinc (**b** en la Figura 33) para explicar la actividad catalítica observada.⁷⁷

En relación con este tipo de ligandos destacan las bis(hidroxisulfonamidas) basadas en isoborneol, derivadas de alcanfor y desarrolladas de manera independiente en los grupos de Yus y Walsh (ver un ejemplo en la Figura 34).⁷⁸ Estos ligandos promueven la etilación de benzaldehído en presencia de tetraisopropóxido de titanio con *ee* moderado (74%); sin embargo, son capaces de activar excelentemente la etilación de cetonas (*ee* hasta el 98%) en presencia de este metal.

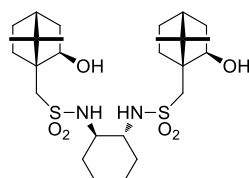


Figura 34. Ejemplo de bis(hidroxicanforsulfonamida).

Como ocurría en el caso del ligando de Velmathi (ver **a** en la Figura 27), la introducción de grupos funcionales adicionales, en un ligando difuncional que requiere el uso de titanio(IV) para su actividad puede evitar el uso de dicho metal. Esto es relativamente frecuente en ligandos polifuncionales de simetría C_2 , cuando se comparan con los correspondientes ligandos monoméricos. Un ejemplo de esto son los ligandos basados en BINOL desarrollados por Pu (Figura 35), que promueven la adición de distintos reactivos organozíncicos a una gran variedad de aldehídos aromáticos, alifáticos y α,β -insaturados, en ausencia de titanio(IV) y con excelentes enantioselectividades (91 y 99% para etilación, hasta el 90% para metilación y hasta el 98% para fenilación).^{11g,79}

⁷⁸ (a) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629; (b) Yus, M.; Ramon, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103; (c) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284; (d) Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2054; (e) Forrat, V.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 537; (f) Forrat, V.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 65; (g) García, C.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3641; (h) Jeon, S.-J.; Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16416; (i) Huelgas, G.; LaRochelle, L. K.; Rivas, L.; Luchinina, Y.; Toscano, R. A.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J.; de Parrodi, C. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4467.

⁷⁹ Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, Li. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1364.

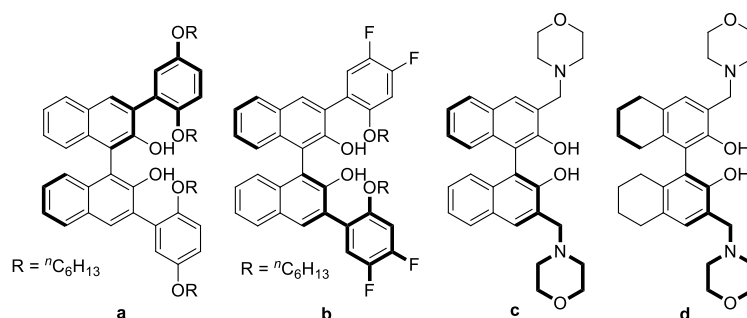


Figura 35. Ligandos polifuncionalizados de simetría C_2 basados en BINOL desarrollados por Pu.

Para estos ligandos polifuncionalizados, a diferencia de los difuncionales análogos de tipo O/O basados en BINOL (ver la Figura 15), que requieren el uso de titanio (IV), Pu propone la formación de quelatos catalíticos dinucleares de zinc, que mantienen la simetría C_2 del ligando y en los que cada centro metálico está formando un alcóxido y coordinado a un grupo éter (p.e., ver **a** en la Figura 36) o amino.⁸⁰ Es decir, los ligandos de Pu se comportan como simples ligandos duplicados difuncionales, basados en hidroxiéter o aminoalcohol, pero no en ligandos difuncionales basados en diol (cf. **a** y **b** en la Figura 36).

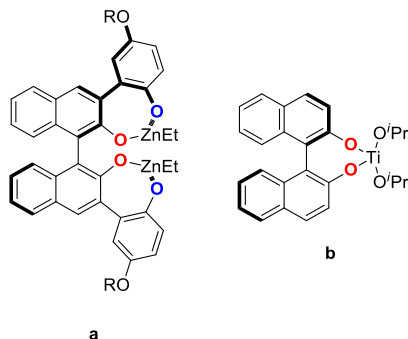


Figura 36. Catalizador organozincico basado en ligando difuncional duplicado, propuesto por Pu para un ligando polioxigenado basado en BINOL (**a**), y catalizador organotitanico difuncional propuesto por Seebach para BINOL (**b**).

Un caso análogo al anterior lo constituyen las bis(fenoxifosforamidas) derivadas de BINOL, desarrolladas por Ishihara (**a** en la Figura 37), que dan buenos resultados en la

⁸⁰ En el quelato catalítico, el zinc solo se encuentra coordinado a dos grupos funcionales, por lo que estos ligandos se pueden considerar como difuncionales. Sin embargo, se han clasificado como polifuncionales porque poseen más de dos grupos que participan en la actividad catalítica, y esto hace que sean más eficientes sin necesidad de añadir titanio.

adición de dietilzinc en ausencia de titanio para diferentes aldehídos aromáticos (80-95% de *ee*), alifáticos (80-95% de *ee*) y heteroaromáticos (73-92% de *ee*).⁸¹ Nuevamente, la formación de dialcóxidos simétricos dinucleares de zinc (**b** en la Figura 37), estabilizados por quelación (esta vez con el grupo fosfonilo de la fosforamida), evita la necesidad de formar dialcóxidos de titanio(IV).

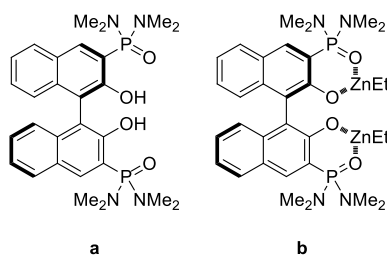


Figura 37. Ligando polifuncionalizado de simetría C_2 basado en bis(hidroxifosforamida) desarrollado por Ishihara (**a**), y correspondiente catalizador organozíncico dinuclear basado en ligando difuncional duplicado (**b**).

Katsuki ha desarrollado una serie de bis(hidroxiamidas) análogas a la bis(hidroxifosforamida) de Ishihara anteriormente comentada (*cf.* las estructuras **a** en las Figuras 37 y 38), que también son capaces de promover la etilación de una gran variedad de aldehídos aromáticos, alifáticos y α,β -insaturados, mediante el empleo de 10% equiv. mol. de ligando y en ausencia de titanio (91-99% de *ee*), aunque mediante el empleo de tiempos largos de reacción y bajas temperaturas ($-23\text{ }^{\circ}\text{C}$).⁸²

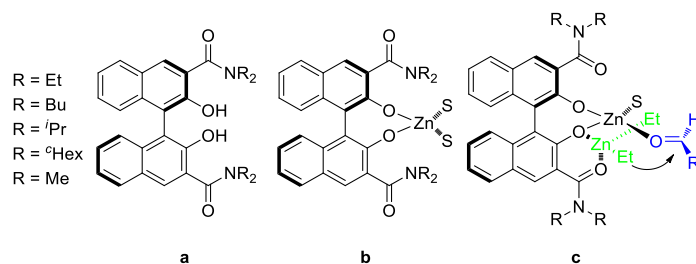


Figura 38. Ligandos polifuncionalizados de simetría C_2 basados en bis(hidroxiamida) desarrollados por Katsuki (**a**), correspondientes catalizadores organozíncicos estabilizados por disolvente (S) coordinativo (**b**), y correspondientes ET para etilación de aldehídos (**c**).

Sin embargo, Katsuki propone ahora, para explicar los resultados experimentales obtenidos, la formación de un dialcóxido de zinc estabilizado con moléculas de disolvente

⁸¹ Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6474.

⁸² Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **1996**, 343.

coordinativo (**b** en la Figura 38). Este catalizador, estabilizado por dichos disolventes (p.e. THF), posibilitaría además la formación de un ET en el que la molécula reactiva de dietilzinc no solo está activada por el oxígeno alcoídico del catalizador, sino también por uno de sus grupos amido (ver **c** en la Figura 38).

I.1.4. Ligandos quirales inmovilizados para la adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos

La transferencia de la catálisis asimétrica a la industria está todavía muy limitada por el alto coste de los ligandos quirales empleados en sus reacciones. Con objeto de facilitar esta implementación, el desarrollo de ligandos y catalizadores quirales inmovilizados (*i.e.*, soportados en una fase sólida) efectivos es fundamental,⁸³ ya que dichos catalizadores ofrecen una serie de ventajas muy interesantes para la industria, como son: las mejoras en el manejo y control del proceso catalítico a gran escala; la fácil separación del catalizador tras la reacción, su fácil reciclado y reutilización; la reducción de trazas de metales pesados en el crudo de reacción en el caso de empleo de catalizadores organometálicos; o la mejora de la estabilidad e incluso en algunos casos, de la selectividad del catalizador. Todas estas ventajas son decisivas para la industria al mejorar la sostenibilidad económica y medioambiental del proceso catalítico.⁸⁴

La inmovilización de catalizadores y ligandos quirales, previamente probados como efectivos en fase homogénea, mediante su unión covalente a soportes poliméricos insolubles (heterogeneización) ha recibido una considerable atención en los últimos años, no solo por la fácil separación del inductor quiral tras la reacción, sino también por el desarrollo de reactores para procesos de flujo en continuo.⁸⁴ Estos reactores constituyen una solución muy atractiva para la aplicación industrial de la catálisis asimétrica, ya que no solo permiten incrementar la eficiencia global del proceso, sino también facilitar su desarrollo, reduciendo riesgos al permitir volúmenes de mezclas de reacción más pequeños (volumen efectivo en contacto con el catalizador), lo que, además, permite utilizar compuestos que requieren un manejo más cuidadoso (p.e., reactivos organometálicos). Por otro lado, estos reactores permiten un control más preciso de los parámetros de reacción, a la vez que posibilitan procesos más sostenibles al reducir el

⁸³ Yoon, M.; Srirambalaji, R.; Kim, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1196.

⁸⁴ (a) J. A. Gladysz (Ed.), Thematic issue: Recoverable Catalysts and Reagents. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3215; (b) Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385; (c) Wang, Z.; Chen, G.; Ding, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 322; (d) Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 360; (e) Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Alfonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418.

consumo de energía, el volumen de los disolventes empleados y de los residuos químicos producidos.⁸⁵

El soporte polimérico más comúnmente utilizado en heterogeneización de ligandos y catalizadores quirales es el poliestireno (PS) entrecruzado. La heterogeneización suele realizarse a través de dos metodologías: (1) copolimerización del correspondiente ligando quiral homogéneo con estireno y un agente de entrecruzamiento (p.e. divinilbenceno);⁸⁶ y (2) anclaje covalente del ligando quiral a un PS entrecruzado funcionalizado como puede ser la resina de Merrifield.⁸⁷ Sin embargo, el diseño de catalizadores heterogéneos soportados a partir de catalizadores homogéneos no es sencillo, ya que, en muchos casos, la eficiencia del catalizador inmovilizado es inferior a la del catalizador en fase homogénea, al intervenir factores relacionados con la difusión de los reactivos desde el exterior (fase líquida) hasta los centros catalíticos activos (fase sólida), así como la de los productos formados en sentido contrario.⁸⁴ En este sentido, los catalizadores soportados en nanopartículas representan la frontera entre la catálisis homogénea y heterogénea, siendo sistemas cuasihomogéneos, y por tanto minimizando los problemas cinéticos anteriormente mencionados; sin embargo, su reutilización es más complicada, lo que los hace menos atractivos para la industria.⁸⁸

I.1.4.1. Ligandos inmovilizados en PS

Desde los primeros trabajos de Fréchet⁸⁹ y Soai⁹⁰ sobre catalizadores soportados, muchos investigadores se han interesado en el desarrollo de catalizadores heterogéneos reutilizables. La estrategia de soportar el ligando quiral en una matriz sólida de naturaleza polimérica (p.e., PS) suele ser la opción más habitual para diseñar ligandos funcionales recuperables del medio de reacción por simple filtración. Sin embargo, el catalizador quiral inmovilizado a menudo muestra actividades catalíticas más bajas en comparación con las observadas para sus homólogos homogéneos, debido al problema cinético de la difusión de moléculas (reactivos y productos), anteriormente comentado. Además, los sucesivos ciclos de recuperación, reciclado y reutilización con frecuencia disminuyen la actividad catalítica debido a la degradación química del catalizador, lo cual es

⁸⁵ Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1173.

⁸⁶ (a) Benaglia M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3401; (b) McMorn, P.; Hutchings, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 108.

⁸⁷ Resina de PS basada en un copolímero de estireno y clorometilestireno entrecruzada con divinilbenceno.

⁸⁸ (a) Schätz, A.; Reiser, O.; Stark, W. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8950; (b) Shylesh, S.; Schünemann, V.; Thiel, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3428.

⁸⁹ Itsuno, S.; Frechet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4140.

⁹⁰ Soai, K.; Niwa, S.; Watanabe, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 927.

especialmente importante para los casos en que el ligando quiral es químicamente lábil. Este suele ser el caso de los aminoalcoholes quirales en adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos que, siendo los ligandos quirales más heterogeneizados (por su gran eficiencia y versatilidad en la mencionada reacción), presentan el inconveniente de la labilidad química del grupo amino que portan en su estructura (susceptible de procesos de oxidación), que hace que no exhiban un adecuado grado de reutilización en procesos catalíticos sucesivos.

Un ejemplo interesante de la inmovilización de aminoalcoholes a PS lo constituyen los catalizadores heterogéneos desarrollados por Martens (**a** en la Figura 39), que fueron obtenidos mediante las dos estrategias habituales: anclaje del ligando a una resina de Merrifield y copolimerización del ligando con estireno y divinilbenceno.⁹¹ En ambos casos el ligando debe estar convenientemente funcionalizado para conseguir la deseada reacción de heterogeneización (sustitución nucleófila de un grupo funcional vs. polimerización entrecruzada de restos vinilo). El ligando anclado a la resina de Merrifield promueve la adición de dietilzinc a benzaldehído con un 83% de rendimiento y 89% de *ee*, pero al ser reutilizado ambos parámetros disminuyen considerablemente.⁹¹ Mediante la segunda estrategia, tras aplicar las condiciones de polimerización oportunas, se consigue un monolito con la morfología y propiedades adecuadas para ser utilizado en un sistema de flujo en continuo. Con este nuevo protocolo, los autores consiguieron un 85% de rendimiento y un 99% de *ee* en un primer ciclo de uso, observando que después de cuatro ciclos de reutilización no se apreciaba pérdida de rendimiento ni enantioselectividad.⁹¹ Sin embargo, los autores no describen el comportamiento del catalizador inmovilizado cuando se somete a un mayor número de ciclos de utilización.

Otro ejemplo de aminoalcohol inmovilizado en PS es el basado en difenilprolinol desarrollado por Hodge (**b** en la Figura 39).⁹² Este ligando heterogéneo necesita el empleo de cargas catalíticas altas (30% equiv. mol.) para obtener valores de *ee* comparables a los alcanzados con el correspondiente prolinol homogéneo (81-94%) en etilación de aldehídos aromáticos, pudiendo ser reutilizado de forma eficiente nueve veces.⁹² En la misma línea, Pericàs ha inmovilizado en PS un ligando quiral basado en un β -aminoalcohol probado por su grupo como efectivo en fase homogénea,^{49,93} mediante anclaje a una resina de Merrifield. El ligando heterogeneizado (**c** en la Figura 39) es

⁹¹ Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Vicent, M. J.; Luis, S. V.; Pennemann, H.; von Keyserling, N. G.; Martens, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3947.

⁹² Kell, R. J. Hodge, P.; Nisar, M.; Watson, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1803.

⁹³ (a) Pericàs, M. A.; Castellnou, D.; Rodríguez, I.; Riera, A.; Solà, L. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1305; (b) Castellnou, D.; Solà, L.; Jimeno, C.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 433.

capaz de promover la etilación de una serie de aldehídos aromáticos, alifáticos y α,β -insaturados, con excelentes valores de *ee* (82-95%), mediante el empleo de pequeñas cargas catalíticas (4% equiv. mol.). Además, este catalizador pudo ser recuperado y reutilizado en cinco ocasiones, siendo utilizado eficientemente en un sistema de flujo en continuo,⁹⁴ donde su alta actividad catalítica permitió la conversión completa del aldehído mediante el empleo ajustado de reactivos y tiempos de residencia muy cortos (3 min).

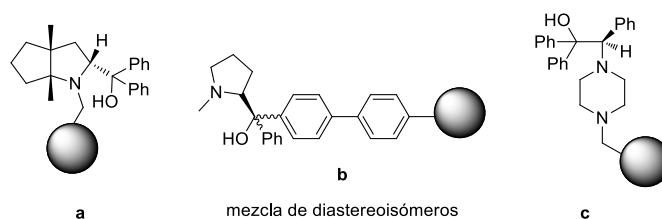


Figura 39. Diferentes β -aminoalcoholes inmovilizados en PS (el círculo representa la matriz de PS).

En la misma línea, Altava ha preparado una serie de PS monolíticos basados en TADDOL que muestran buenos resultados (60% de rendimiento y 99% de *ee*) en adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de titanio(IV) en condiciones de flujo en continuo (0.06 mL·min⁻¹).⁹⁵

No solo la agrupación difuncional aminoalcohol ha sido empleada con cierto éxito en la generación de ligandos heterogéneos efectivos y reutilizables. Así, Gros ha empleado un ligando polifuncional basado en aminoalcohol para desarrollar un ligando heterogéneo (**a** en la Figura 40) mediante anclaje a resina de Merrifield,⁹⁶ que permite promover la etilación enantioselectiva de benzaldehído (93% de *ee*) mediante el uso de una pequeña carga catalítica (5% equiv. mol.), pudiendo ser reutilizado cinco veces.

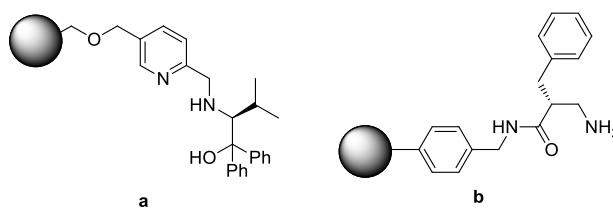


Figura 40. Ligando quiral polifuncional (**a**) y basado en aminoamida (**b**) inmovilizados en PS (el círculo representa la matriz de PS).

⁹⁴ Pericàs, M. A.; Herrerías, C. I.; Solà, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 927.

⁹⁵ Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Green Chem* **2006**, 8, 717.

⁹⁶ Kelsen, V.; Pierrat, P.; Gros, P. C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10693.

Por su parte, Luis ha desarrollado recientemente una aminoamida anclada a resina de Merrifield (**b** en la Figura 40) que, hasta donde llega nuestro conocimiento, ha resultado ser uno de los catalizadores heterogéneos más versátiles para la alquilación de aldehídos, pudiendo promover de forma eficiente la etilación de aldehídos aromáticos (86-95% de *ee*), e incluso alifáticos (73-80% de *ee*) y, de forma moderada (67-77% de *ee*), la metilación de ambos tipos de aldehídos, mediante el empleo de una baja carga catalítica (10% equiv. mol).⁹⁷ Este ligando heterogéneo pudo ser reutilizado cinco veces sin pérdida de actividad.⁹⁷

Gau ha desarrollado un interesante catalizador heterogéneo mediante copolimerización de un ligando quiral basado en hidroxisulfonamida prótica con estireno y divinilbenceno (**a** en la Figura 41).⁹⁸

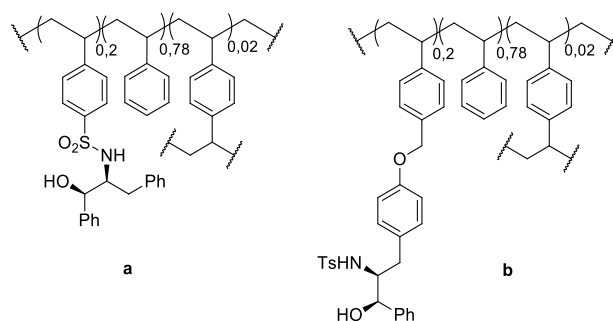


Figura 41. Ligandos quirales basados en hidroxisulfonamida prótica inmovilizados en PS.

Este catalizador heterogéneo promueve la adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de titanio(IV) mediante el empleo de una carga catalítica de 20% equiv. mol., consiguiendo además un excelente rendimiento químico y 95% de *ee*. Sin embargo, al intentar su reutilización se observaron considerables pérdidas en enantioselectividad.⁹⁸ En un esfuerzo por mejorar la reutilización, el mismo grupo de investigación desarrolló un ligando heterogéneo análogo (**b** en la Figura 41) en el que el sitio catalítico se encuentra más alejado de la matriz polimérica. Dicho ligando es más eficiente que el anterior (*ee* > 99%) y, además, pudo ser reutilizado nueve ciclos sin pérdida de eficiencia catalítica.⁹⁸

⁹⁷ Escorihuela, J.; González, L.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Appl. Catal. A-Gen.* **2013**, 462, 23.

⁹⁸ (a) Hui, X. P.; Chen, C. A.; Wu, K. H.; Gau, H. M. *Chirality* **2007**, 19, 10; (b) Chen, C. A.; Wu, K. H.; Gau, H. M. *Polymer* **2008**, 49, 1512.

I.1.4.2. Ligandos inmovilizados en otras matrices sólidas

Además de PS, otras matrices sólidas han sido empleadas en la heterogeneización de ligandos quirales para adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, como la sílice o las nanopartículas de oro (AuNP). Así, Abdi ha desarrollado varios catalizadores heterogéneos basados en matriz de silicio (p.e., **a** en la Figura 42), mediante el anclaje de un derivado de (*S*)-BINOL funcionalizado con organosilano a la superficie de distintos materiales basados en silicio, y ha estudiado la actividad catalítica de estos materiales en la adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de titanio(IV).⁹⁹ La presencia de grupos silanol libres en la superficie de la matriz influye negativamente en la actividad catalítica; sin embargo, la protección de estos grupos mediante silanización adicional con cloruro de trimetilsililo en exceso, hace que puedan alcanzarse valores de *ee* hasta el 81%, mediante el empleo de una carga catalítica de 8% equiv. mol., lo que es comparable a la actividad catalítica exhibida por el correspondiente ligando homogéneo.⁹⁹ Además, el ligando inmovilizado pudo ser reutilizado cuatro veces manteniendo el nivel de enantioselectividad.⁹⁹

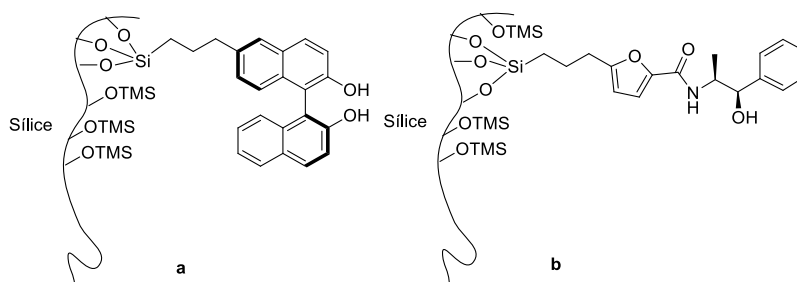


Figura 42. Ligandos quirales inmovilizados en Si.

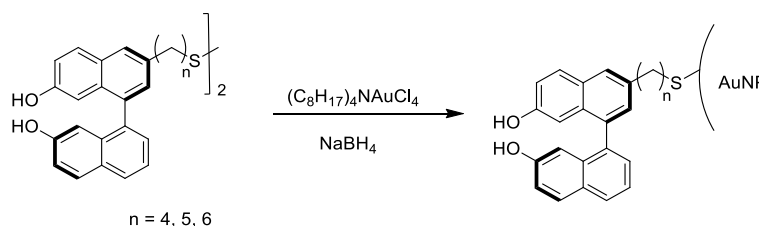
Velmathi ha descrito recientemente el anclaje de una hidroxiamida prótica derivada de (1*R*,2*S*)-norefedrina, análoga a las desarrolladas previamente en su grupo (ver **a** en la Figura 27)⁷¹ a un material nanoporoso de sílice.¹⁰⁰ Curiosamente, el ligando inmovilizado (**b** en la Figura 42) resultó ser más eficiente que el correspondiente ligando homogéneo en etilación de aldehídos aromáticos en presencia de titanio(IV), consiguiendo valores de *ee* de hasta 96% mediante el empleo de 20% equiv. mol. de carga catalítica a temperatura ambiente, mientras que el ligando homogéneo solo alcanza un *ee* de 40% para la misma reacción en las mismas condiciones. Igualmente, el ligando heterogéneo pudo ser

⁹⁹ Pathak, K.; Bhatt, A. P.; Abdi, S. H. R.; Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Ahmad, I.; Jasra, R. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1506.

¹⁰⁰ Balakrishnan, U.; Ananthi, N.; Velmathi, S.; Benzigar, M. R.; Talapaneni, S. N.; Aldeyab, S. S.; Ariga, K.; Vinu, A. *Micropor. Mesopor. Mat.* **2012**, *155*, 40.

reciclado y reutilizado eficientemente aunque los autores no especifican los ciclos de reutilización a los que pudo someterse el ligando inmovilizado sin pérdida de actividad.

Como se ha comentado previamente, la inmovilización de catalizadores quirales en nanopartículas presenta la ventaja de su *pseudo* solubilidad, lo que hace que puedan comportarse de forma similar a los correspondientes ligandos homogéneos (*i.e.*, sin pérdidas importantes de actividad catalítica).⁸⁸ En esta línea, Sasai inmovilizó un derivado de (*R*)-BINOL convenientemente funcionalizado (en forma de disulfuro) a nanopartículas de oro generadas *in situ* a partir de tetracloroaurinato de tetraoctilamonio (ver el Esquema 15). El material obtenido fue evaluado en etilación enantioselectiva de diferentes aldehídos en presencia de titanio(IV), consiguiendo un 86% de *ee* en etilación de benzaldehído, mediante el empleo de una carga catalítica de 10% equiv. mol. Sin embargo, el material catalítico reciclado perdía considerablemente su actividad cuando era usado en una segunda reacción de adición.¹⁰¹



Esquema 15. Inmovilización de un ligando quiral en AuNP.

Aunque el empleo de matrices nanométricas presenta ventajas considerables cuando se compara con el empleo de matrices sólidas de mayor tamaño, su reutilización es también más complicada, requiriendo de nanofiltración o ultracentrifugación, o de decantación magnética, en el caso de nanopartículas con propiedades magnéticas. Este hecho disminuye su potencial para aplicaciones reales a nivel industrial en procesos de catálisis asimétrica, al encarecerse considerablemente las etapas de separación necesarias para la reutilización del ligando o catalizador quiral. Por ello se han probado ciertas estrategias para conseguir eliminar el problema de pérdida de actividad catalítica que suele conllevar la heterogeneización de un ligando en una fase sólida micro o macroscópica. Una de estas estrategias consiste en la síntesis de ligandos quirales insolubles basados en dendrímeros entrecruzados. Al ser los dendrímeros macromoléculas constituidas por una arquitectura tridimensional regular y altamente ramificada, es posible ajustar propiedades clave (p.e., solubilidad, acceso a determinadas

¹⁰¹ (a) Marubayashi, K.; Takizawa, S.; Kawakusu, T.; Arai, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4409; (b) Takizawa, S.; Patil, M. L.; Marubayashi, K.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6512.

posiciones por moléculas pequeñas, etc.) a través de la modulación de la estructura dendrítica.¹⁰² Así, el rendimiento catalítico (actividad, selectividad, estabilidad, solubilidad y reutilización) depende del diseño elegido para el dendrímero, soporte del ligando catalítico, pudiendo estar éste funcionalizado en la periferia (los centros catalíticos están localizados en la superficie dendrítica; p.e., **b** en la Figura 43) o en el núcleo (p.e., **a** en la Figura 43).

En esta línea, Seebach ha sintetizado una familia de dendrímeros entrecruzados funcionalizados con TADDOL, empleando para ello un dendrón polimerizado basado en dicho alcohol quiral (**a** en la Figura 43), que es empleado posteriormente como entrecruzante en la polimerización radicalaria de estireno con divinilbenceno.¹⁰³ El PS funcional así obtenido presenta poros de tamaño relativamente grande debido a la rigidez del entrecruzante dendrítico, donde se encuentran localizados los centros catalíticos de TADDOL. Todo ello hace que dicho material pueda ser empleado con excelentes rendimientos y valores de *ee* superiores al 98% en etilación de benzaldehído en presencia de titanio, comparables a los alcanzados con el correspondiente TADDOL homogéneo. Este polímero dendrítico pudo ser utilizado en 20 reacciones consecutivas,¹⁰³ siendo este el mayor grado de reutilización descrito para un catalizador quiral heterogéneo empleado en adición de reactivos organozíncicos a aldehídos.

Otro ejemplo distinto de polímero dendrítico es el basado en (1*R*,2*S*)-efedrina desarrollado por Hu (**b** en la Figura 43),¹⁰⁴ donde las unidades dendríticas que portan los centros catalíticos se sitúan ahora en la periferia de la matriz polimérica, pudiendo alcanzar enantioselectividades comprendidas entre el 73 y 75% para la alquilación enantioselectiva de benzaldehído mediante el empleo de una carga catalítica de 5% equiv. mol.¹⁰⁴ Sin embargo, los autores describen para el material catalítico una sola reutilización sin pérdida de actividad.¹⁰⁴

¹⁰² (a) Moore, J. S.; *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 402; (b) Bosman, A. W.; Janssen, H. M.; Meijer, E. W. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1665; (c) Chardac, F.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2991; (d) van Heerbeek, R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3717.

¹⁰³ (a) Sellner, H.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1918; (b) Sellner, H.; Rheiner, P. B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 352.

¹⁰⁴ Hu, Q. S.; Sun, C.; Monaghan, C. E.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 927.

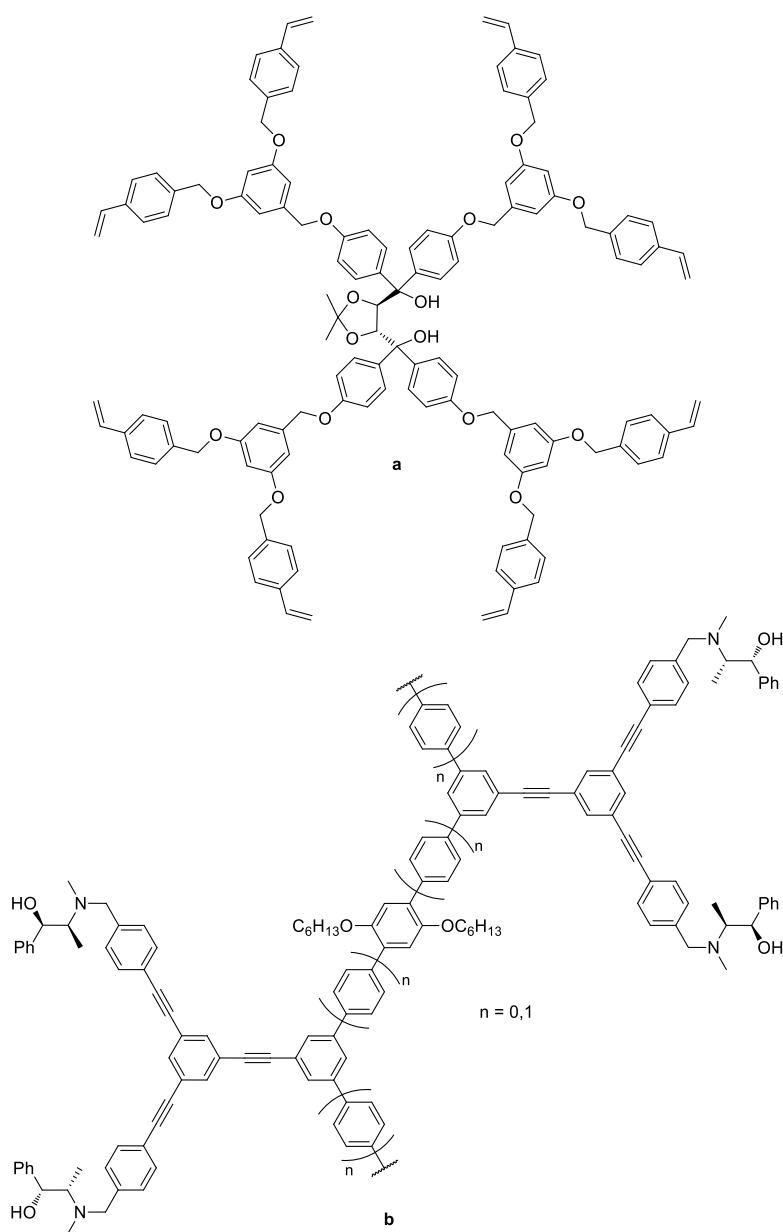


Figura 43. Dendrímeros funcionalizados con ligandos quirales desarrollados por Seebach (a) y Hu (b).



I.2. Objetivos

Los antecedentes expuestos en el apartado anterior ponen de manifiesto la gran relevancia de la reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos promovida por ligandos quirales, por la utilidad de los alcoholes enantioméricamente enriquecidos que se obtienen. Estos alcoholes permiten el acceso a moléculas con actividad biológica y, por tanto, de alto valor socioeconómico. Sin embargo, la escasez de ligandos quirales capaces de promover esta reacción y, a la vez, sostenibles, tanto desde el punto de vista sintético, como en lo que se refiere a su reutilización, hace que su implementación a nivel industrial se encuentre aún en desarrollo.

Por tanto, el **objetivo general** de este capítulo es el **desarrollo de ligandos quirales de gran sostenibilidad (baratos y altamente reutilizables) para la reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos**.

Los ligandos elegidos para este fin se diseñarán en base a tres premisas: En primer lugar, se elegirán **ligandos basados en hidroxiamida isoborneólica derivada de ácido cetopínico** (10-amidoisoborneoles). Este tipo de ligandos permitiría abaratar costes en un proceso industrial porque: (1) Pueden obtenerse mediante *síntesis sencillas* a partir de materiales de partida asequibles, no siendo necesarios procesos de resolución de mezclas racémicas ni de síntesis asimétrica, y esto los hace sostenibles (baratos) desde el punto de vista sintético; (2) Han demostrado ser *muy eficientes* para promover la mencionada reacción utilizando cargas catalíticas bajas, lo que aumenta la sostenibilidad (bajo coste) del proceso; (3) Su gran robustez química hace que sean ligandos *muy estables*, por lo que son potencialmente reutilizables sin pérdida de eficiencia y, por tanto altamente sostenibles.

En segundo lugar, se buscará la **mayor economía de átomos** posible. De entre los ligandos de tipo hidroxiamida basados en isoborneol y derivados de ácido cetopínico descritos hasta la fecha, ciertas bis(hidroxiamidas) de simetría C_2 han demostrado ser los más eficientes para catalizar la reacción objeto de este estudio, actuando como ligandos polifuncionales tetradentados, de tipo O/O/O/O. Sin embargo, **ligandos de tipo mono(hidroxiamida)** resultarían más interesantes desde el punto de vista de la economía de átomos. Por tanto, nos proponemos estudiar, en primer lugar, si los cuatro grupos funcionales y las dos unidades quirales presentes en dichas bis(hidroxiamidas) son necesarios para conseguir un ligando eficiente, así como si es necesaria la existencia de simetría C_2 .

En tercer lugar, en lo que respecta a la **reutilización**, se pretende diseñar **ligandos heterogéneos basados en hidroxiamida quiral anclada a matriz polimérica**, de manera que puedan recuperarse fácilmente del medio de reacción para poder ser reutilizados.

Para conseguir el objetivo general propuesto en este capítulo, se seguirá la siguiente **metodología**, con dos etapas fundamentales:

1) *Síntesis de ligandos quirales polifuncionales basados en mono(hidroxiamida) isoborneólica derivada de ácido cetopínico, y evaluación de su actividad catalítica en la reacción test de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.*

1.1) En primer lugar, con objeto de estudiar la necesidad de la presencia de los cuatro grupos funcionales para conseguir una catálisis eficiente, se prepararán y evaluarán ligandos en los que se ha eliminado, bien un grupo carbonilo, o bien un grupo hidroxilo, además de una unidad quiral, con respecto a la estructura de los ligandos referibles activos de tipo bis(hidroxiamida).

1.2) Para completar el estudio, y teniendo en cuenta que el anclaje del ligando a la matriz polimérica se hará por medio de un heteroátomo (formación de enlace carbono-heteroátomo, más barata y sencilla que la formación de un enlace carbono-carbono), se prepararán y evaluarán otras mono(hidroxiamidas) análogas con distintos grupos funcionales para estudiar cómo afectan éstos a la actividad catalítica del ligando.

2) *Heterogeneización de ligandos quirales hidroxiamídicos.*

2.1) Una vez encontrado el ligando óptimo para la reacción test, se llevará a cabo un estudio de las condiciones para su incorporación en una matriz polimérica de poliestireno, bien mediante su anclaje covalente a un polímero preformado convenientemente funcionalizado, bien mediante su copolimerización con los monómeros correspondientes para formar el polímero funcionalizado con el ligando quiral.

2.2) A continuación, se evaluará la actividad catalítica del ligando heterogeneizado en la reacción test de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.

2.3) Por último, se optimizará la recuperación del ligando heterogeneizado del medio de reacción y se valorará su reutilización en ciclos sucesivos.



I.3. Resultados y discusión

I.3.1. Estudio de ligandos quirales polifuncionales basados en hidroxiamida isoborneólica derivada de ácido cetopínico

I.3.1.1. Ligandos de tipo mono(hidroxiamida)

El primer punto de la metodología expuesta en el apartado I.2 es la síntesis y evaluación de la actividad catalítica de nuevos amidoisoborneoles con grupos coordinativos adicionales, con el fin de encontrar un ligando de tipo mono(amidoisoborneol) con una eficiencia comparable a los ligandos de tipo bis(amidoisoborneol) y, por otro lado, conocer la influencia que el grupo funcional adicional necesario para el anclaje a matrices sólidas pueda tener en la actividad catalítica. Para esto se ha elegido una serie de amidoisoborneoles quirales, mostrados en la Figura 44, que presentan grupos funcionales adicionales a hidroxilo y amido en su estructura (las hidroxiamidas **1a** y **1b**⁶⁶ se han introducido en este estudio para poder servir como elementos de comparación con el resto de nuevos ligandos).

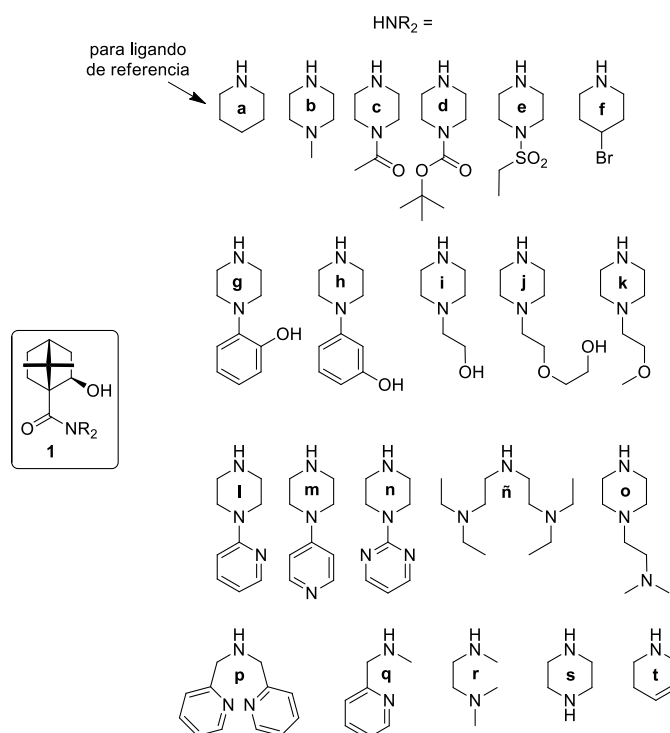


Figura 44. Amidoisoborneoles quirales con grupos coordinativos adicionales en el resto amínico.

Previamente, nuestro Grupo de Investigación describió un bis(amidoisoborneol) basado en piperidina (**a** en la Figura 30) como un ligando quiral altamente eficiente para promover la etilación enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído (ver el apartado I.1.3.2). Para explicar la alta enantioselectividad exhibida por este ligando se propuso la formación de un dialcóxido simétrico de zinc en el que el centro metálico se encuentra quelatado por dos carbonilos amídicos (ligando O/O/O/O) (**a** en la Figura 31).^{66b} Sin embargo, como se ha expuesto en el apartado I.2, un ligando de tipo mono(amidoisoborneol) sería más interesante en lo que respecta a la economía de átomos. Por ello, estamos interesados en estudiar si es necesaria la participación de los cuatro grupos funcionales y las dos unidades quirales, o si es necesaria la simetría C_2 del ligando para conseguir esta alta eficiencia. Para ello, se han diseñado ligandos de tipo mono(hidroxiamida) en los que se ha eliminado, además de un resto quiral, uno de los cuatro grupos funcionales implicados en la catálisis. Así, la hidroxiamida **1c** es una simplificación estructural de la bis(hidroxiamida) basada en piperazina (**a** en la Figura 30), donde se ha sustituido una unidad quiral β -hidroxiacilo por una unidad aquiral acetilo. De esta forma, el ligando **1c** mantiene los dos grupos amido de la mencionada bis(hidroxiamida) pero pierde una función hidroxilo. Las hidroxiamidas **1d** y **1e** son análogas a **1c**, pero se ha modificado la capacidad coordinativa del grupo carbonilo adicional sustituyendo el grupo acilo por un grupo (alquilo)carbonilo para **1d** y alquilsulfonilo para el caso de **1e**. Las hidroxiamidas **1g** y **1i** son, también, simplificaciones de la bis(hidroxiamida) basada en piperazina (**a** en la Figura 30), pero en ellas se ha sustituido la unidad quiral β -hidroxiacilo por unidades β -hidroxialquilo o β -hidroxiarilo aquirales. De esta manera, los nuevos ligandos **1g** y **1i** mantienen los dos grupos hidroxilo de dicha bis(hidroxiamida) pero se cambia una función amida por una amina no prótica.¹⁰⁵ La hidroxiamida **1h** es un isómero posicional de **1g**, donde el nuevo grupo hidroxilo se ha distanciado de los otros grupos funcionales, así como en **1j** respecto de **1i**. La hidroxiamida **1k** es análoga a **1i** donde se ha sustituido el grupo β -hidroxialquilo por un grupo no prótico β -metoxialquilo (ver discusión posterior).

Para continuar con el estudio de la influencia de otros grupos coordinativos en la actividad catalítica y completar el estudio ya iniciado en amidoisoborneoles con oxígenos adicionales (ver el apartado I.1.3.2), se ha preparado, también, una serie de hidroxiamidas (**1l-s**) que incluyen en su estructura uno o varios nitrógenos adicionales (mayor capacidad coordinativa que el oxígeno). En esta serie se han introducido variaciones en el número de nitrógenos adicionales (p.e., **1ñ** ó **1o** vs. **1b** ó **1r**) y la posición relativa de los mismos (p.e., **1ñ** vs. **1o** y **1l** vs. **1m**). Asimismo, se han diseñado ligandos con nitrógenos de tipo

¹⁰⁵ Se ha demostrado que este grupo amino en posición β del nitrógeno de la amida no tiene influencia en la actividad catalítica del ligando (**1a** y **1b** presentan el mismo comportamiento. Ver la ref. 66).

amino (**1ñ**, **1o**, **1r** y **1s**) vs. nitrógenos de tipo piridinilo (**1l-n**, **1p** y **1q**) y con aminas próticas (**1s**) vs. apróticas (p.e., **1b**).

Por último, se sintetizaron los amidoisoborneoles **1f** y **1t** para estudiar el efecto en la actividad catalítica de otros grupos coordinativos que no contienen oxígeno ni nitrógeno, tales como halógenos (**1f**) o enlaces múltiples (**1t**). Estos grupos funcionales resultan interesantes para el posterior anclaje del ligando a matrices sólidas (mediante reacción de sustitución nucleófila o metátesis de olefinas).

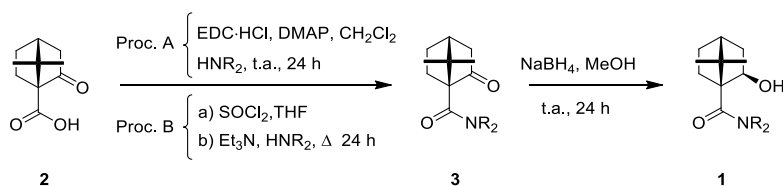
Síntesis de mono(amidoisoborneoles) polifuncionales

Para conseguir ligandos sostenibles (baratos) desde el punto de vista de su síntesis, se han escogido como *building blocks*, por un lado, ácido (1*S*)-cetopínico (**2**) comercial y, por otro lado, aminas comerciales o fácilmente accesibles y no aromáticas (más reactivas). De esta forma se consiguen síntesis cortas con altas conversiones que conducen a ligandos baratos.

Según esto, la síntesis de los ligandos **1a-r** se ha llevado a cabo a través de un procedimiento sencillo bien establecido en el Grupo de Investigación que implica solo dos pasos sintéticos: amidación de ácido (1*S*)-cetopínico (**2**) comercial con la correspondiente amina secundaria que porta el grupo coordinativo adicional, seguido de reducción quimio y estereoselectiva de la correspondiente cetopinamida **3** con NaBH₄. Para la etapa de amidación se siguieron procedimientos distintos en función de la estructura de la amina: mediante activación con hidrócloruro de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (procedimiento A), para los ligandos **1a-f**,¹⁰⁶ o a través del cloruro de ácido cetopínico (procedimiento B), para los ligandos **1g-r**. Generalmente, el primer procedimiento conduce al producto de amidación con mejores rendimientos y tiene la ventaja de que no es necesario purificar el producto antes de la etapa de reducción. Sin embargo, fue necesario emplear el procedimiento B para la reacción con aminas que portaban grupos amino o de tipo piridinilo adicionales, ya que las cetopinamidas resultantes no podían aislarse del crudo de reacción.¹⁰⁷ La síntesis de estos compuestos se muestra en el Esquema 16. En la Tabla 1 se recogen los rendimientos químicos en la preparación de los ligandos **1a-r**.

¹⁰⁶ En síntesis de péptidos normalmente se utiliza *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DDC) como agente de acoplamiento. Sin embargo, la eliminación de los productos secundarios derivados de este reactivo es complicada, no siendo posible purificar el producto de reacción. Por este motivo, se ha utilizado EDC·HCl en su lugar, ya que tiene un grupo amino terciario, lo que facilita la purificación en gran medida, pudiéndose hacer ésta con un simple lavado con ácido diluido.

¹⁰⁷ El grupo amino de estas cetopinamidas hace que no sea posible aislarlas mediante lavado con ácido diluido.



Esquema 16. Ruta sintética general para la preparación de los ligandos **1a-r**.

En todos los casos se observó una alta diastereoselectividad en las reducciones de **3**,¹⁰⁸ obteniéndose el estereoisómero basado en isoborneol (2-*exo*-hidroxilo) **1**, prácticamente como único producto de la reacción (> 98% de *ed* determinado mediante ¹H-RMN del crudo de reacción, alcanzando un valor cercano al 100% tras purificación).

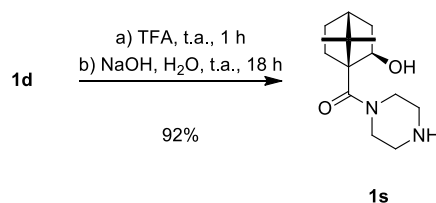
Tabla 1. Rendimientos químicos en la preparación de los ligandos **1a-r**.

Entrada	Ligando	Procedimiento	Rendimiento (%)		
			3	1	Global
1	1a	A	84	92	77
2	1b	A	84	90	76
3	1c	A	93	94	87
4	1d	A	97	94	91
5	1e	A	83	97	78
6	1f	A	68	92	64
7	1g	B	84	78	66
8	1h	B	85	79	67
9	1i	B	89	70	62
10	1j	B	77	81	62
11	1k	B	95	77	73
12	1l	B	93	97	90
13	1m	B	86	82	70
14	1n	B	59	95	56
15	1ñ	B	82	86	70
16	1o	B	86	64	55
17	1p	B	95	93	88
18	1q	B	79	86	68
19	1r	B	69	94	65

El ligando con grupo amino prótico **1s** se preparó mediante la desprotección del grupo amino de **1d** con ácido trifluoroacético en las condiciones usuales para este

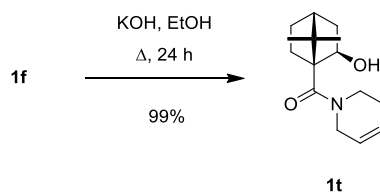
¹⁰⁸ Sobre la diastereoselectividad en adición de nucleófilos a 2-norbornanonas 1-sustituidas, ver: García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez Ruiz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1737-1745.

proceso. La desprotección transcurre con un rendimiento de 92% (Esquema 17), obteniéndose la hidroxiamida **1s** con un rendimiento global de 84%.



Esquema 17. Preparación del ligando **1s**.

Finalmente, el ligando **1t** se obtuvo a partir del bromoderivado **1f** mediante β -eliminación de HBr, por tratamiento con hidróxido potásico a reflujo de etanol, con un rendimiento de 99% (Esquema 18), obteniéndose la hidroxiamida **1t** con un rendimiento global de 64%.

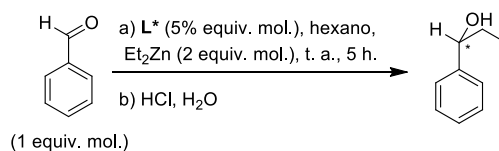


Esquema 18. Preparación del ligando **1t**.

Actividad catalítica

Para estudiar la actividad catalítica de los amidoisoborneoles sintetizados (**1a-t**), se ha utilizado la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído como reacción test, en las condiciones optimizadas por el Grupo de Investigación para mono(hidroxiamidas) derivadas de ácido cetopínico (ver la Tabla 2)⁶⁶. Los resultados de actividad catalítica obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad catalítica de los ligandos sintetizados en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.^a



Entrada	Ligando	1-Fenilpropan-1-ol		
		Rto (%) ^b	ee (%) ^c	Conf. mayoritaria ^d
1	1a	96	72	<i>R</i>
2	1b	97	74	<i>R</i>
3	1c	91	72	<i>R</i>
4	1d	97	78	<i>R</i>
5	1e	79	74	<i>R</i>
6	1f	97	74	<i>R</i>
7	1g	99	66	<i>R</i>
8	1h	96	70	<i>R</i>
9	1i	99	66	<i>S</i>
10	1j	92	62	<i>R</i>
11	1k	93	78	<i>R</i>
12	1l	97	76	<i>R</i>
13	1m	98	62	<i>R</i>
14	1n	97	76	<i>R</i>
15	1ñ	97	8	<i>S</i>
16	1o	88	66	<i>R</i>
17	1p	95	73	<i>R</i>
18	1q	99	66	<i>R</i>
19	1r	99	26	<i>S</i>
20	1s	87	32	<i>R</i>
21	1t	94	70	<i>R</i>

^aCondiciones de reacción: Et₂Zn en hexano (1.0 M); benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1.0/2.0/0.05 equiv. mol.; hexano (1 mL); 5 h a t.a.

^bDeterminado mediante CG. ^cDeterminado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC). ^dConfiguración del enantiómero mayoritario. Determinada mediante los tiempos de elución relativos de los dos enantiómeros en HPLC quiral. Los dos picos de elución fueron previamente asignados mediante el análisis de una mezcla escalémica de enantiómeros, en la cual, la configuración del mayoritario fue asignada mediante la determinación del signo de la actividad óptica de la mezcla.

Los resultados de actividad catalítica muestran que las mono(hidroxiamidas) sintetizadas, derivadas de ácido cetopínico con grupos coordinativos en el resto amínico, promueven la adición de dietilzinc a benzaldehído con excelentes rendimientos (> 90% en la mayoría de los casos) y buenas enantioselectividades (62-78%), a excepción de algunos de los ligandos con grupos amino adicionales (**1ñ**, **1r** y **1s**), con los que se obtienen enantioselectividades más bajas (entradas 15, 19 y 20, Tabla 2). Al igual que para otros amidoisoborneoles relacionados (ver el apartado I.1.3.1.3.2), el sentido preferente de la estereodiferenciación es *R*, aunque es interesante observar que hay tres excepciones, **1i**, **1ñ** y **1r**, en los que se observa una inversión, obteniéndose preferentemente el alcohol de configuración absoluta *S*.

La racionalización de los resultados de la Tabla 2 se ha hecho en base al ET preferente, pro-*R* (**c** en la Figura 18), que implica la formación de un alcóxido de zinc coordinado también al oxígeno carbonílico (**b** en la Figura 18). Este ET había sido propuesto por Oppolzer para explicar la actividad de 10-(diisopropilamido)isoborneol³⁶ y es análogo al propuesto por nuestro Grupo de Investigación para explicar la actividad de los ligandos **1a** y **1b** (ver el apartado I.1.3.1.3.2).⁶⁶ A su vez, estos modelos de ET se basan en el anteriormente propuesto por Noyori para el DAIB (Figuras 1 y 3) para la etilación enantioselectiva de benzaldehído (ver el apartado I.1.2.1).²⁵

En primer lugar, siguiendo la metodología propuesta en el apartado I.2.1.1, se ha analizado el comportamiento de los mono(amidoisoborneoles) con grupos amido o hidroxilo adicionales **1c-e** y **1g-j**, respectivamente (entradas 3-5 y 7-10, Tabla 2), comparándolos con el ligando de tipo bis(hidroxiamida) de simetría *C*₂ (**a** en la Figura 30; 97% de rendimiento y 90% de *ee*), para evaluar la necesidad de la presencia de los cuatro grupos funcionales (dos grupos amido y dos hidroxilo) para una catálisis eficiente. Desgraciadamente, los resultados de la Tabla 2 indican una importante disminución del *ee* para los ligandos de tipo mono(hidroxiamida) respecto al ligando de tipo bis(hidroxiamida). Así, las hidroxi(diamidas) **1c-e**, en las que se ha eliminado un grupo hidroxilo respecto del ligando bis(hidroxiamida), dan lugar a *ee* más bajos (72-78%, entradas 3-5), exhibiendo una actividad catalítica muy similar a la mostrada por la hidroxiamida **1a**, que no tiene grupos funcionales adicionales (72% de *ee*, entradas 1 y 2). Esto indica que el grupo adicional, amida no prótica, no participa en la actividad catalítica, comportándose, por tanto, como ligandos bidentados (de tipo O/O).

Análogamente, los *ee* conseguidos con los ligandos **1g-j** (62-70%, entradas 7-10), en los que se ha eliminado un grupo amido respecto del ligando bis(hidroxiamida), también resultan ser inferiores al obtenido por este último. Estos resultados demuestran la importancia de los cuatro grupos funcionales presentes en el ligando de tipo

bis(amidoisoborneol) (**a** en la Figura 30) en la actividad catalítica, de acuerdo con el quelato de zinc propuesto por nuestro grupo de investigación (**a** en la Figura 31) para bis(hidroxiamidas), que actúan como ligandos tetradentados (O/O/O/O).⁶⁶

Por otro lado, la alta variación en la actividad catalítica alcanzada con las amino(dihidroxi)amidas **1g-j** (de 66% *ee*, pro-*S*, a 70% *ee*, pro-*R*, entradas 7-10) muestra una clara participación del resto de hidroxialquilo o hidroxiarilo en dicha actividad. La estereoselección *S* ejercida por el ligando **1i**, en lugar del sentido *R*, ejercido por todas las hidroxiamidas previamente descritas derivadas de ácido (1*S*)-cetopínico basadas en isoborneol, constituye el primer ejemplo de estereoselección dual para este tipo de ligandos.

En muchos casos, los dos enantiómeros del ligando quiral no son igualmente accesibles. Esto ocurre para muchos ligandos preparados a partir de productos naturales, donde, normalmente, solo uno de los enantiómeros es accesible a partir del *Chiral Pool*, lo que hace que el otro enantiómero sea más caro, o incluso no disponible comercialmente. Sin embargo, el desarrollo de ligandos eficientes requiere la accesibilidad de ambos enantiómeros de dicho ligando, para así poder tener acceso a ambos enantiómeros del producto de reacción. Este problema se ha resuelto en casos limitados cambiando el sentido de la estereoselección ejercida por el ligando (estereoselección dual), lo cual se consigue, principalmente, modificando la estructura del ligando quiral.¹⁰⁹ En esta línea, los casos de estereoselección dual más efectivos descritos hasta la fecha para la adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos¹¹⁰ se han conseguido mediante el diseño de ligandos *pseudo* enantioméricos¹¹¹ o epímeros,^{110b} o mediante la introducción de grupos voluminosos en lugares específicos del ligando quiral.^{110c,d} Desgraciadamente, en muchos de los casos de estereoselección dual, las modificaciones estructurales introducidas en el ligando hacen que su preparación sea más complicada y, por lo tanto, más cara. Este problema puede evitarse mediante el diseño de ligandos duales con estructura similar y, consecuentemente, con pocas diferencias en su síntesis. La pareja de ligandos **1g** y **1i**, que están muy relacionados

¹⁰⁹ Escorihuela, J.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5595.

¹¹⁰ Algunos ejemplos de estereoselección dual en etilación de benzaldehído: (a) Binder, C. M.; Bautista, A.; Zaidlewicz, M.; Krzeminsky, M. P.; Oliver, A.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2337. (b) Solà, L.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1559. (c) Álvarez-Ibarra, C.; Collados Luján, J. F.; Quiroga-Feijóo, M. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2334. (d) Yue, H.; Huang, H.; Bian, G.; Zong, H.; Li, F.; Song, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 170.

¹¹¹ El término *pseudo* enantiómeros se refiere a parejas de compuestos que tienen alguna característica estructural que hace que no sean exactamente imágenes especulares, como puede ser la existencia de dos sustituyentes distintos en posiciones intercambiadas en la estructura. P.e., ver la ref. 110a

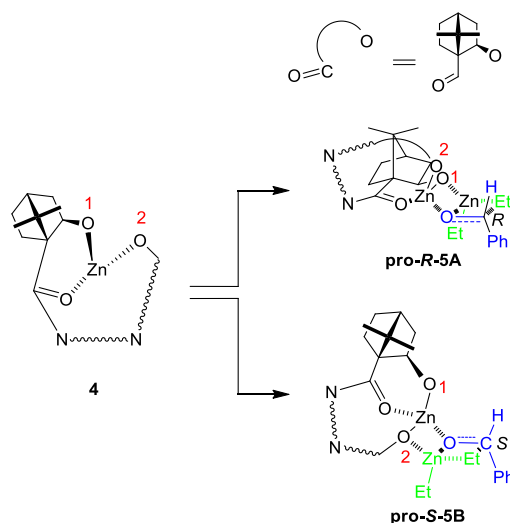
estructuralmente, muestra una fuerte estereoselección dual de 100% con 132 puntos de *ee* (valores calculados a partir de la Tabla 2).¹¹²

Para explicar la fuerte estereoselección dual encontrada en los ligandos **1g** y **1i** se ha postulado la formación de un dialcóxido de zinc donde el metal se encuentra coordinado también al oxígeno del grupo hidroxilo adicional (**4** en el Esquema 19). Así, la coordinación del dietilzinc reactivo a través del alcóxido del norbornano (oxígeno 1), llevaría al ET **pro-R-5A**, como ocurre en otros mono(amidoisoborneoles), mientras que la coordinación por el otro oxígeno competitivo (oxígeno 2) conduciría al ET **pro-S-5B**.¹¹³ Por tanto, la actividad del catalizador **4** debe de estar modulada por los dos óxidos catalíticos competitivos que se muestran en el Esquema 19, lo que explica la estereoselección dual encontrada para **1g** y **1i**. Así, para el ligando **1i**, ambos óxidos del catalizador **4** son alcóxidos: un óxido 1 pro-*R* basado en norbornanol y un óxido 2 pro-*S* basado en etanol. La mayor actividad esperada para el óxido 2, debido al menor impedimento estérico para la coordinación del dietilzinc reactivo, explica la estereoselección *S* encontrada para el ligando **1i** (hay una mayor participación del ET **pro-S-5B**). Por el contrario, en el correspondiente catalizador **4** derivado del ligando **1g**, el óxido 2 pro-*S* es un fenóxido, que tiene menor capacidad coordinativa comparado con el alcóxido, por lo que participa más el ET **pro-R-5A**, lo que explicaría la estereoselección *R* encontrada experimentalmente. La actividad catalítica del ligando **1h** (70% de *ee*, *R*, entrada 8) se explica de la misma manera. En cuanto al ligando **1j** (66% de *ee*, *R*, entrada 10), la lejanía del grupo hidroxilo del centro catalítico debe de hacer que este grupo no participe en la catálisis, comportándose, por tanto, como un ligando de tipo mono(hidroxiamida) sin grupos coordinativos adicionales.

Para comprobar la solidez de los modelos de ET propuestos (Esquema 19), se sintetizó el ligando **1k**, análogo a **1i**, en el que se ha sustituido el grupo hidroxilo adicional por un grupo metoxilo (Figura 44), de manera que no puede formarse el dialcóxido de zinc **4**. Este ligando tiene un comportamiento similar a los mono(amidoisoborneoles) sin grupos coordinativos adicionales (ligandos de tipo O/O), con un 78% de *ee* y *R* como sentido preferente de la estereoselección (entrada 11), lo que concuerda con los modelos propuestos.

¹¹² El porcentaje de estereoselección dual se define como la relación entre el *ee* pro-*R* y el *ee* pro-*S*. Los “puntos” de *ee* se calculan mediante la suma del *ee* pro-*R* y el *ee* pro-*S*.

¹¹³ El ET **pro-R-5B** está desfavorecido por las interacciones estéricas entre el grupo fenilo del aldehído y el resto de norbornano.



Esquema 19. ET más favorecidos para el catalizador **4** propuesto para amino(dihidroxi)amidas derivadas de ácido cetopínico.

Por otro lado, para estos ligandos **1g-j** también sería posible la formación de un bis(quelato) de zinc (**6** en la Figura 45), en el que la amino(dihidroxi)amida podría comportarse como dos ligandos independientes y competitivos, una hidroxiamida y un aminoalcohol. Sin embargo, se descartó esta posibilidad porque, si este fuera el caso, la actividad estaría controlada por el quelato basado en el aminoalcohol (más reactivo que el basado en amidoalcohol), y este daría lugar a *ee* bajos debido a la lejanía de los grupos coordinativos respecto de los estereocentros. Para corroborar esta hipótesis, se evaluó la actividad catalítica de las cetopinamidas **3g** y **3i**, donde solo puede formarse el quelato basado en aminoalcohol, en las mismas condiciones empleadas para los ligandos de tipo amino(dihidroxi)amida. Los resultados obtenidos muestran una alta actividad catalítica para estos ligandos, ya que se obtienen rendimientos altos (99%), pero una baja estereodiferenciación (4-8% de *ee*), lo que concuerda con nuestra hipótesis.

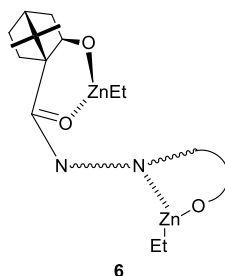


Figura 45. Otro modelo catalítico posible para los ligandos **1g-j**.

A continuación, se estudió la influencia de nitrógenos de grupos amino o de tipo piridinilo adicionales en la actividad catalítica de mono(amidoisoborneoles), de acuerdo con lo propuesto en el apartado I.2.1.2. Para racionalizar estos resultados, se partió de estudios previos del Grupo de Investigación en los que se había observado que la actividad catalítica de los ligandos basados en piperidina (**1a**) y 4-metilpiperazina (**1b**) (hidroxiamida vs. aminohidroxiamida) era muy similar (entradas 1 y 2, Tabla 2), lo que indica que el grupo amino no prótico del resto de 4-metilpiperazina no participa en la actividad catalítica, comportándose ambos como ligandos de tipo O/O.⁶⁶

La introducción de grupos amino terciarios adicionales (ligandos **1ñ**, **1o** y **1r**) conduce a resultados muy diversos, dependiendo de la estructura del resto dialquilamino (entradas 15, 16 y 19). Así, **1ñ** y **1r**, en los que los grupos amino adicionales no forman parte de un ciclo y, por tanto, confieren más flexibilidad a esta parte del ligando, tienen un comportamiento catalítico diferente al exhibido por mono(amidoisoborneoles) sin grupos adicionales, dando lugar al alcohol de configuración absoluta *S* mayoritariamente (entradas 15 y 19). Existen, por tanto, dos nuevos casos de estereoselección dual, entre **1ñ** ó **1r** y el ligando de referencia **1a**, aunque el *ee* pro-*S* conseguido para estos casos es muy pequeño (estereoselección dual del 11% con 80 puntos de *ee* para la pareja **1ñ** / **1a** y estereoselección dual del 36% con 98 puntos de *ee* para la pareja **1r** / **1a**, valores calculados a partir de la Tabla 2). El hecho de que el sentido preferente de la estereoselección para **1ñ** y **1r** sea el *S*, indica que deben participar otros ET distintos del propuesto para el mono(amidoisoborneol) de referencia, **1a** (**c** en la Figura 18). Por el contrario, el ligando **1o** da un resultado similar a **1a** (66% de *ee*, *R*, entrada 16).

Para racionalizar el comportamiento del primero de ellos, **1ñ**, se ha realizado un análisis comparativo de su actividad catalítica con la de dos ligandos basados en isoborneol de estructura análoga a **1ñ**, con oxígenos adicionales, en lugar de nitrógenos, que se habían estudiado previamente en el Grupo de Investigación: uno de tipo aminoisoborneol (**b** en la Figura 23) y otro de tipo amidoisoborneol (**b** en la Figura 25).^{69,70} Para el primero de ellos se observó que el sentido preferente de la estereodiferenciación era *S*, por lo que se propuso un ET controlador pro-*S* de tipo pinza, que involucraba los dos oxígenos adicionales (ver la Figura 24).⁶⁹ Por el contrario, el segundo ligando (**b** en la Figura 25) mostraba un comportamiento similar a la hidroxiamida de referencia **1a**. Este resultado se explicó en base a la coordinación del metal al oxígeno carbonílico en el quelato de zinc, que aleja el resto amino del centro catalítico⁷⁰ (ver el apartado I.1.3.2).

En el caso de **1ñ**, la baja enantioselectividad mostrada (8% de *ee S*) indica que existen dos ET competitivos, pro-*S* y pro-*R*, que participan prácticamente de igual forma.

Así, el ligando **1ñ** puede formar el ET **pro-R-7A** (Figura 46), común a todas las hidroxiamidas derivadas de ácido cetopínico, en el que no participa el resto amino (como es el caso del amidoisoborneol polioxigenado mencionado arriba, **b** en la Figura 25). Pero también puede formar otro ET **pro-S-7B** tipo pinza donde los dos grupos amino activan una molécula de dietilzinc, dirigiendo la adición por la cara pro-S del benzaldehído, de manera análoga a lo que ocurre en aminoisoborneoles polioxigenados (p.e., **b** en la Figura 23). La mayor capacidad coordinativa del nitrógeno respecto del oxígeno debe de hacer que, en este ligando polinitrogenado, la molécula de dietilzinc reactiva se coordine a los dos grupos amino, que forman una pinza, para atacar al aldehído por su cara pro-S, en un ET en el que el zinc catalítico no está coordinado al grupo carbonilo del ligando (Figura 46).

De los resultados obtenidos con estos amidoisoborneoles dinitrogenados u dioxigenados (p.e., **b** en la Figura 23) se concluye que se pueden conseguir nuevos e interesantes casos de estereoselección dual en este tipo de ligandos mediante un aumento en la capacidad coordinativa de los grupos adicionales.¹¹⁴

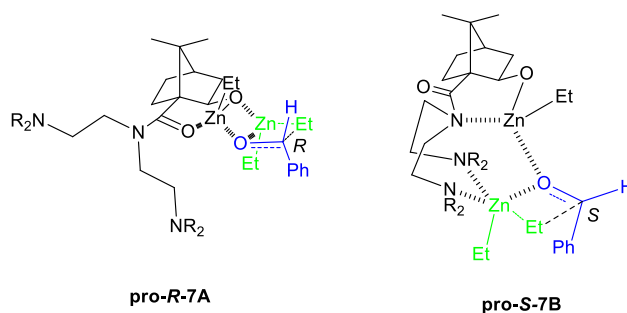
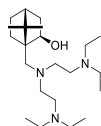


Figura 46. ET propuestos para el ligando **1ñ**.

¹¹⁴ En este sentido, aunque no forma parte de los objetivos de esta tesis, nos pareció interesante estudiar también el aminoisoborneol análogo a **1ñ** (ver estructura bajo estas líneas), ya que se había observado que entre el aminoalcohol dioxigenado referible (**b** en la Figura 23, 36% de *ee*, pro-S) y el aminoalcohol sin grupos funcionales adicionales (**a** en la Figura 23, 72% de *ee*, pro-R), existía cierta estereoselección dual (50%, con 108 puntos de *ee*). Según lo expuesto, la estereoselección dual debería ser mayor para la pareja formada entre el aminoalcohol sin grupos funcionales adicionales (**a** en la Figura 23) y el aminoalcohol polinitrogenado (*vide infra*, 66% de *ee*, pro-S), de mayor capacidad coordinativa. Efectivamente, así se observa. Esta pareja conduce a una estereoselección dual del 92% con 138 puntos de *ee*.



Por el contrario, el (diamino)amidoisoborneol **1o** tiene un comportamiento catalítico comparable al amidoisoborneol **1a**, a pesar de tener también dos grupos dialquilamino en su estructura (66% de *ee*, pro-*R*, entrada 16). Este hecho puede explicarse en base a la mayor rigidez del resto unido al nitrógeno de la amida, que imposibilitaría el acercamiento de una hipotética molécula de dietilzinc coordinada por los dos nitrógenos amínicos.

El último de los amidoisoborneoles con grupos amino terciarios adicionales, **1r**, muestra distinto comportamiento catalítico que **1b** (26% de *ee*, pro-*S*, vs. 74% de *ee*, pro-*R*, entradas 19 y 2), a pesar de que sus estructuras están estrechamente relacionadas. Este resultado puede explicarse en base a la mayor flexibilidad de **1r** frente a **1b**, de manera que puede formarse un nuevo quelato catalítico **8**, en el que el zinc alcoxídico está coordinado al nitrógeno del grupo amino, en lugar de al oxígeno carbonílico, formando un ciclo muy flexible de nueve miembros. Esta coordinación es menos probable en **1b** por su mayor rigidez. Este quelato catalítico **8** daría lugar a ET poco estereodiferenciadores por su gran flexibilidad. En la figura 47 se muestra el ET **pro-S-9**.

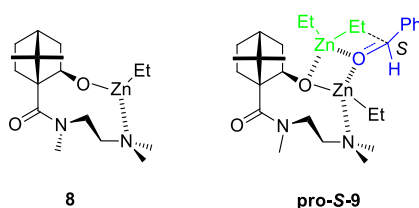


Figura 47. Quelato catalítico flexible formado a partir de **1r** y ET pro-*S*.

En cuanto a los ligandos con grupos de tipo piridinilo adicionales, **1l-n** y **1p-q**, se observa que dan lugar a enantioselectividades comparables a la obtenida con **1a** (62-76% de *ee*, Tabla 2, entradas 12-14 y 17-18). Por tanto, el ET controlador debe de ser el propuesto para mono(amidoisoborneoles) sin grupos funcionales adicionales, es decir, los grupos de tipo piridinilo no participan en el proceso catalítico. Por un lado, el hecho de que las hidroxiamidas polinitrogenadas **1p** y **1ñ**, que presentan nitrógenos en las mismas posiciones de la estructura del ligando, presenten un comportamiento diferente (73% de *ee* pro-*R*, entrada 17, vs. 8% de *ee* pro-*S*, entrada 15) puede explicarse, nuevamente, en base a la capacidad coordinativa de los grupos adicionales. Así, el caso de **1p** sería análogo al del ligando polioxigenado referible (**b** en la Figura 25), puesto que los grupos piridinilo son menos coordinativos que los grupos amino presentes en **1ñ**. Las mismas conclusiones pueden extraerse de la comparación de **1q** con **1r** (grupo piridinilo vs. grupo amino, 66% de *ee* pro-*R*, entrada 18, vs. 26% de *ee* pro-*S*, entrada 19). Por último, en los ligandos con grupos de tipo (piridinil)piperazinilo (**1l-n**, entradas 12-14), la rigidez de

dichos grupos, unido a la menor capacidad coordinativa de los mismos respecto de un grupo amino, hace que su comportamiento pueda compararse con los ligandos **1a** o **1b**.

Otro aspecto a tener en cuenta es la notable pérdida de eficiencia observada para el mono(amidoisoborneol) basado en piperazina prótica **1s** (32% de *ee*, entrada 20), respecto a su análogo basado en piperazina aprótica **1b** (74% de *ee*, entrada 2). En este caso, la presencia de dos grupos próticos en el ligando (hidroxilo y amino) puede generar un quelato de zinc catalítico mixto alcóxido-amiduro (**10** en la Figura 48). Así, la activación de la molécula de dietilzinc (reactivo) podría tener lugar tanto por coordinación al átomo de oxígeno alcóxídico, como al nitrógeno del amiduro, de manera que este quelato conduce a un mayor número de ET competitivos con sentidos estereodiferenciadores opuestos, y por tanto a una pérdida de eficiencia del ligando. Además, la pérdida de los dos grupos etilo del zinc catalítico hace que el impedimento estérico alrededor del sitio catalítico sea menor y, por tanto, menor la capacidad estereodiferenciadora del catalizador.

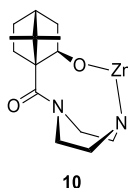


Figura 48. Posible catalizador para el ligando **1s**.

Por último, los ligandos **1f** y **1t**, que portan un bromo y un doble enlace, respectivamente, como grupos funcionales adicionales, muestran una actividad catalítica similar a la mono(hidroxiamida) **1a** (74 y 70% de *ee*, respectivamente, entradas 6 y 21), de lo que se deduce que los grupos funcionales de tipo halógeno o enlace múltiple no tienen influencia en la actividad catalítica de ligandos de tipo amidoisoborneol.

I.3.1.2. Ligandos de tipo bis(hidroxiamida)

Según se expone en el apartado anterior, se ha demostrado que los mono(amidoisoborneoles) con grupos coordinativos adicionales son menos eficientes para promover la etilación enantioselectiva de benzaldehído que el bis(amidoisoborneol) de simetría C_2 basado en piperazina descrito por de la Moya (**11a** en la Figura 49).⁶⁶ Por otro lado, previamente a este trabajo, de la Moya había estudiado el efecto causado por cambios estructurales en el espaciador diamínico de bis(amidoisoborneoles) en la actividad catalítica.⁷⁶ De estos estudios se concluía que aquellos ligandos con

espaciadores diamínicos demasiado largos o muy flexibles eran menos eficientes para la etilación enantioselectiva de benzaldehído. Así, los bis(amidoisoborneoles) con espaciadores diamínicos cíclicos de dos carbonos de longitud son ligandos privilegiados para esta adición.

Por consiguiente, la heterogeneización de ligandos de tipo hidroxiamida planteada para conseguir el objetivo de este primer capítulo (ver el apartado I.2), se hará en base a ligandos de tipo bis(hidroxiamida) con los requisitos estructurales anteriormente comentados (espaciadores diamínicos cíclicos de dos carbonos de longitud), introduciendo un grupo funcional para el anclaje (GFPA) en el espaciador.¹¹⁵

Para ello, es necesario realizar un estudio previo del comportamiento catalítico de modelos de ligandos homogéneos de tipo bis(amidoisoborneol), con grupos funcionales en posiciones adecuadas para el anclaje. Concretamente, se ha decidido utilizar piperazina y 1,4-diazepano como espaciadores diamínicos. El primero se ha escogido por analogía con el ligando de simetría C_2 descrito por de la Moya, que ha resultado ser tan eficiente (**11a** en la Figura 49).⁶⁶ Sin embargo, la introducción de un grupo funcional en el resto amínico tendrá como consecuencia la pérdida de simetría C_2 en el ligando y esto podría afectar de manera negativa a su actividad catalítica. Se sabe que la presencia de un eje de simetría C_2 en un ligando quiral reduce a la mitad el número de los posibles ET diastereoméricos competitivos (ver el apartado I.1.3.2)⁷⁵ y este hecho tiene una consecuencia positiva en la actividad catalítica del ligando basado en piperazina no sustituida descrito por de la Moya (**11a** en la Figura 49, 90% de *ee*).⁶⁶ Por este motivo, se ha realizado un estudio de la actividad catalítica de nuevos bis(amidoisoborneoles) basados en piperazina sustituida, que permitirá extraer consecuencias acerca de cómo afecta la pérdida de simetría C_2 a la actividad catalítica de este tipo de ligandos.

Por otro lado, se ha decidido estudiar, también, el comportamiento de ligandos basados en 1,4-diazepano. Este nuevo espaciador cumple los condicionantes estructurales requeridos para construir bis(hidroxiamidas) eficientes, ya que es cíclico y los nitrógenos están separados por dos átomos de carbono y, sin embargo, es más flexible. Esta mayor flexibilidad podría dar lugar a la formación de quelatos catalíticos y ET menos impedidos y, por tanto, de menor energía, lo que se traduciría en un aumento de la velocidad de reacción. Por otro lado, es bien conocido que la flexibilidad puede tener un efecto negativo en cuanto a la enantioselectividad, por la disminución del *gap* energético entre

¹¹⁵ El GFPA se introduce en el espaciador, y no en el resto norbornánico, por la complejidad que tendría sintetizar bis(hidroxiamidas) con un solo resto de norbornano funcionalizado.

ET posibles. Además, el correspondiente quelato catalítico pierde la simetría C_2 , aunque es más simétrico que los derivados de piperazina funcionalizada (simetría *pseudo* C_2).¹¹⁶

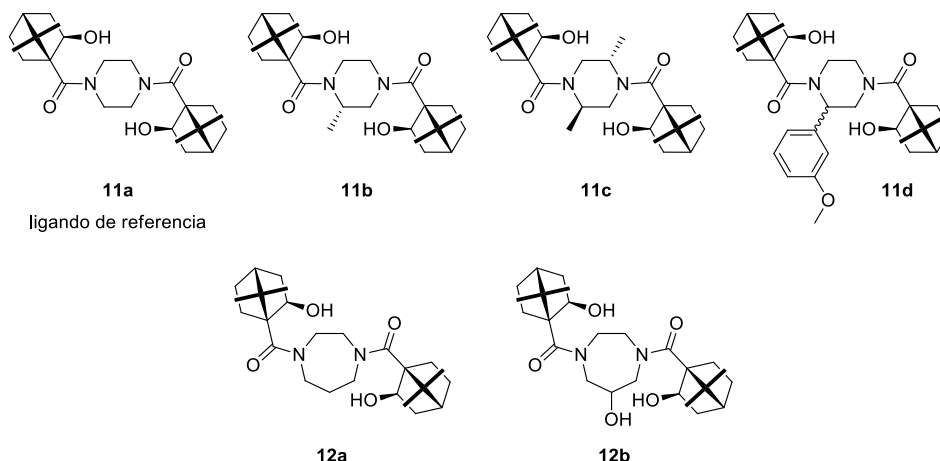


Figura 49. Bis(amidoisoborneoles) basados en piperazina y 1,4-diazepano.

Las estructuras estudiadas se muestran en la Figura 49, así como la bis(hidroxiamida) **11a** descrita anteriormente, que se ha introducido como elemento de comparación.⁶⁶ Estas nuevas bis(hidroxiamidas) **11b-d** y **12a-b** deberían actuar como ligandos tetradentados O/O/O/O (**13** en la Figura 50), conduciendo a dialcóxidos de zinc análogos al propuesto para **11a**, aunque no simétricos y, además, con un mayor impedimento estérico cerca del sitio catalítico, lo que puede influir positiva o negativamente en la actividad catalítica.

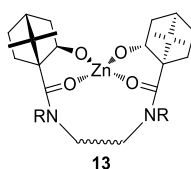


Figura 50. Quelato catalítico propuesto para bis(hidroxiamidas) basadas en espaciadores diamínicos de dos carbonos de longitud.

¹¹⁶ El quelato correspondiente para el ligando **12a** solo tiene un eje C_2 frente a los dos ejes C_2 ortogonales en el quelato formado para **11a**

Síntesis de los nuevos ligandos

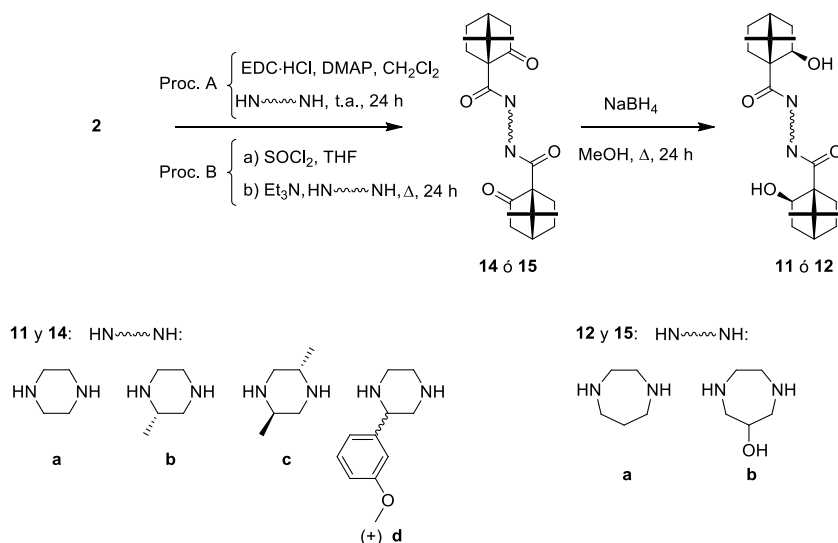
Siguiendo las premisas marcadas en los objetivos de este capítulo, (síntesis sencillas para obtener ligandos baratos, ver el apartado I.2), se han escogido diaminas comerciales o fácilmente accesibles (derivadas de piperazina y 1,4-diazepano).

La síntesis de los bis(amidoisoborneoles) **11b-d** se ha llevado a cabo mediante amidación de ácido (1*S*)-cetopínico (**2**) siguiendo el procedimiento B (activación a través del cloruro de ácido), en lugar del procedimiento A (activación con carbodiimida), utilizado para la síntesis de **11a** (Esquema 19). Fue necesario utilizar el procedimiento B, en lugar del A, a pesar de que el segundo es más sencillo, porque el alto impedimento estérico producido por los sustituyentes en posición α del nitrógeno de la diamina dificulta la condensación. Por el contrario, las bis(hidroxiamidas) **12a** y **12b** sí pudieron prepararse utilizando el procedimiento A para la amidación.¹¹⁷ La reducción quimio y estereoselectiva de las correspondientes cetopinamidas **14** para dar **11** (ó **15** para dar **12**, Esquema 20) con borohidruro sódico transcurrió con altas diastereoselectividades, análogas a las anteriormente comentadas para los casos de reducción de mono(cetopinamidas). La bis(hidroxiamida) **11d**, sintetizada a partir de 2-(3-metoxifenil)piperazina racémica, se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros que fue imposible separar, por lo que se utilizó dicha mezcla como ligando para la reacción catalítica. En la Tabla 3 se recogen los rendimientos químicos en la preparación de los ligandos **11a-d**.

Tabla 3. Rendimientos químicos en la preparación de los ligandos **11a-d** y **12a-b**.

Entrada	Ligando	Procedimiento	Rendimiento (%)		
			Amidación	Reducción	Global
1	11a	A	90	91	82
2	11b	B	43	79	34
3	11c	B	23	90	21
4	11d	B	62	98	61
5	12a	A	75	98	74
6	12b	A	73	90	66

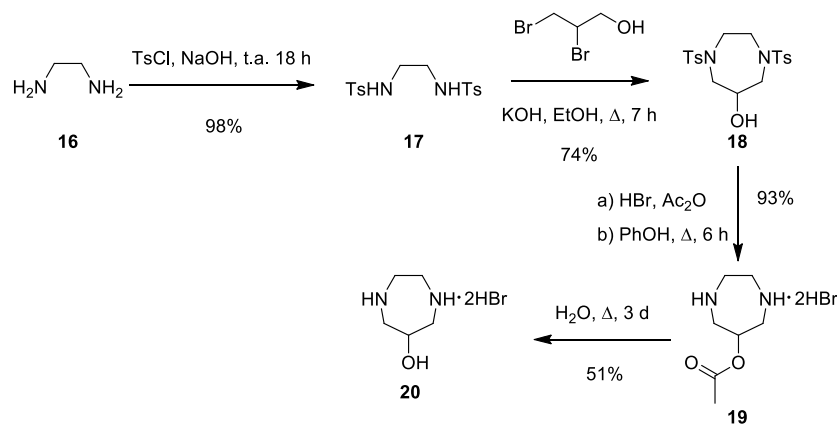
¹¹⁷ **12a** y **12b** habían sido preparados anteriormente en el grupo de investigación, en la búsqueda de un ligando más eficiente en cuanto a la velocidad de reacción, dada su mayor flexibilidad. T. de las Casas Engel. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2010.



Esquema 20. Ruta sintética para la preparación de los ligandos **11a-d** y **12a-b**.

Por otro lado, la preparación del ligando **12b** requiere la síntesis previa de 1,4-diazepan-6-ol (**20**). Este compuesto se obtuvo en cinco pasos a partir de etan-1,2-diamina (**16**). Aunque esta síntesis había sido descrita anteriormente,¹¹⁸ se optimizó la etapa de ciclación de la etan-1,2-diamina tosilada **17** con 2,3-dibromopropan-1-ol para la obtención del diazepano **18**. Esta transformación se llevaba a cabo formando la sal sódica doble de la bis(sulfonamida), previamente a la reacción de ciclación. En el nuevo procedimiento, esta etapa se realiza en un solo paso, por calefacción de la bis(sulfonamida) con hidróxido potásico en etanol, obteniéndose el producto ciclado con un rendimiento de 74%, y evitando el uso de sodio metálico. La desprotección final, en las condiciones descritas en la bibliografía,¹¹⁸ conduce al dihidrobromuro de 1,4-diazepan-6-ol (**20**), con un rendimiento global de 34% (Esquema 21). A continuación, la síntesis del ligando **12b** a partir de **20** se llevó a cabo por amidación de ácido (1S)-cetopínico (**2**) mediante activación con carbodiimida (EDC·HCl, procedimiento A, ver el Esquema 19), seguido de reducción de los grupos carbonilo, análogamente a otras bis(hidroxiamidas) con un rendimiento de 66% a partir de la amina (entrada 6, Tabla 3).

¹¹⁸ (a) Saari, W. S.; Raabs, A. W.; King, S. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1711; (b) Romba, J.; Kuppert, D.; Morgenstern, B.; Neis C.; Steinhäuser, S.; Weyhermüller, T.; Hegetschweiler, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 314.

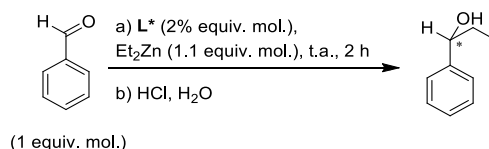
Esquema 21. Síntesis de 1,4-diazepan-6-ol (**20**).

Actividad catalítica

Las bis(hidroxiamidas) sintetizadas **11a-d** y **12a-b** se probaron como ligandos quirales en la reacción test de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído. Los resultados obtenidos de la actividad catalítica se muestran en la Tabla 4.

Los resultados muestran que los bis(amidoisoborneoles) basados en piperazina sustituida **11b-d** son capaces de promover la adición de dietilzinc a benzaldehído con excelentes rendimientos (96-99%) y enantioselectividades (86-90%), resultando incluso más eficientes que la bis(hidroxiamida) basada en piperazina sin sustituyentes **11a** (ver entradas 3, 4 y 5 vs. 2 en Tabla 4). Además, la alta enantioselectividad mostrada por **11d** (entrada 5, la Tabla 4), ligando no diastereoméricamente puro, muestra que la naturaleza del grupo funcional situado en el espaciador diamínico no afecta a dicha actividad al encontrarse muy alejado del sitio catalítico. Por otra parte, estos buenos resultados se han conseguido disminuyendo la carga catalítica (2% vs. 5% equiv. mol.) y la cantidad de reactivo (1.1 vs. 2.0 equiv. mol.) y sin necesidad de añadir disolvente adicional, lo que constituye una mejora notable en la sostenibilidad del proceso (*cf.* las Tablas 4 y Tabla 2).

Esta mejora en la actividad catalítica de bis(amidoisoborneoles) basados en piperazina no simétrica (**11b-d**), respecto de su análogo simétrico **11a**, puede explicarse en base a los modelos de ET controladores del proceso establecidos para bis(hidroxiamidas). Así, a pesar de la duplicación del número de ET diastereoméricos posibles debido a la pérdida de la simetría C_2 en el quelato de zinc, debe de existir, a la vez, un aumento del *gap* energético entre los ET controladores pro-*R* y pro-*S*, producido por esta pérdida de simetría, por lo que los ligandos asimétricos **11b-d** mejoran la actividad catalítica de **11a**.

Tabla 4. Actividad catalítica de las bis(hidroxiamidas) **11a-d** y **12a-b** en adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.^a

Entrada	Ligando	1-Fenilpropan-1-ol		
		Rto (%) ^b	ee (%) ^c	Conf. mayoritaria ^d
1 ^e	11a	97	90	<i>R</i>
2	11a	90	84	<i>R</i>
3	11b	97	86	<i>R</i>
4	11c	96	86	<i>R</i>
5	11d	99	90	<i>R</i>
6 ^f	12a	98	93	<i>R</i>
7 ^f	12b	84	87	<i>R</i>

^aCondiciones de reacción: Et₂Zn en hexano (1.0 M); benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1.0/1.1/0.02 equiv. mol.; 2 h a t.a. ^bDeterminado mediante CG.

^cDeterminado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC). ^dConfiguración del enantiómero mayoritario. Determinada mediante los tiempos de elución relativos de los dos enantiómeros en HPLC quiral. ^eCondiciones de reacción: benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1.0/2.0/0.05 equiv. mol.; hexano (1 mL), 5 h a t.a. ^fTiempo de reacción: 1 h.

Por otro lado, la bis(hidroximida) **12a** conduce al alcohol resultante con 98% de rendimiento y 93% de *ee* en tan solo una hora de reacción en las mismas condiciones. Por tanto, este ligando de simetría *pseudo C*₂ basado en 1,4-diazepano, **12a**, resulta ser el mejor ligando de tipo amidoisoborneol descrito hasta este momento, no solo en cuanto a efectividad (alta velocidad, altos rendimiento y *ee*), sino también en cuanto a sostenibilidad en su preparación (síntesis sencilla) y en su actividad (baja carga catalítica, cantidades casi equimolares de reactivo, ausencia de disolvente adicional, tiempos cortos de reacción).

Por tanto, en el caso de bis(amidoisoborneoles) basados en 1,4-diazepano, la flexibilidad y la pérdida de simetría *C*₂ tienen un efecto positivo sobre la actividad catalítica del ligando. Así, la mayor flexibilidad del espaciador diamínico origina un dialcóxido de zinc menos tenso, que conduce a ET más estables y, por tanto, a un aumento de la velocidad de reacción. Por otra parte, al igual que para las bis(hidroxiamidas) basadas en piperazina sustituida, la pérdida de la simetría *C*₂ en el

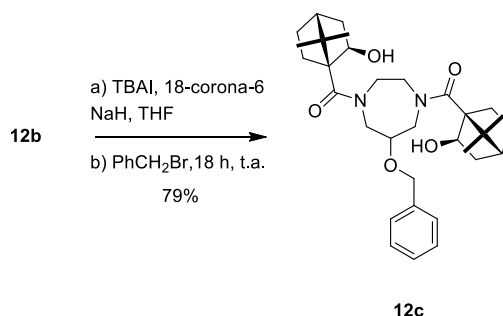
quelato de zinc debe de aumentar el *gap* energético entre el ET controlante pro-*S* y pro-*R*, favoreciendo, así, la enantioselectividad del proceso.

Por otra parte, el ligando hidroxilado **12b** proporcionó un *ee* solamente algo más bajo que el obtenido con **12a** (entradas 2 y 1 en Tabla 5), a pesar del grupo hidroxilo adicional, que podía interferir en la actividad catalítica mediante la formación de quelatos de zinc catalíticos competitivos. Esto permite corroborar la baja influencia de la funcionalización en la posición 6 del resto 1,4-diazepano en la actividad catalítica de bis(amidoisoborneoles) basados en este espaciador diamínico.

Estos resultados validan la hipótesis de partida acerca de la posibilidad de utilizar ligandos de tipo bis(amidoisoborneol) basados en piperazina o 1,4-diazepano en el desarrollo de ligandos heterogéneos para la reacción de adición de reactivos organozínicos a aldehídos, mediante su anclaje a matrices sólidas a través de un grupo funcional adecuado situado en el espaciador diamínico. De entre estos ligandos, el bis(amidoisoborneol) basado en 1,4-diazepano **12a** es un ligando privilegiado, ya que es capaz de promover la mencionada reacción muy eficientemente (altos rendimiento y *ee* y elevada velocidad) y, además, posee una posición central fácilmente funcionalizable, que constituye una estructura privilegiada en la que introducir un grupo funcional para el anclaje a matrices sólidas.

Con esto, el siguiente paso para la heterogeneización del ligando óptimo **12a** (ver el apartado I.2.2.2), es el estudio de las condiciones para su incorporación en un soporte sólido. Para ello, se ha elegido PS como matriz sólida por la accesibilidad de este tipo de polímeros y por la gran variedad de procedimientos sencillos descritos para su funcionalización. Así, por ejemplo, el ligando **12b**, funcionalizado con un grupo hidroxilo, puede anclarse covalentemente a una resina de PS con restos clorometilfenilo mediante una simple eterificación de Williamson. Con esta estrategia en mente, se planteó la síntesis del ligando *O*-bencilado **12c** (Esquema 22) como modelo homogéneo previo de procedimiento sintético para el anclaje. Así, la síntesis de **12c** se llevó a cabo mediante eterificación de Williamson con bromuro de bencilo, utilizando hidruro sódico como base, en presencia de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) y éter 18-corona-6, tal y como se muestra en el Esquema 22. La eterificación transcurrió de forma altamente regioselectiva, involucrando únicamente el grupo hidroxilo central de **12b**, menos impedido, no detectándose la presencia de otros éteres regioisómeros.¹¹⁹ El ligando **12c** se obtiene con un rendimiento de 79% a partir de **12b**.

¹¹⁹ Este ligando había sido sintetizado previamente, (ver la ref. 117), invirtiendo las etapas de bencilación y reducción en la síntesis para evitar procesos de polibencilación. Sin embargo, se decidió hacerlo de este modo



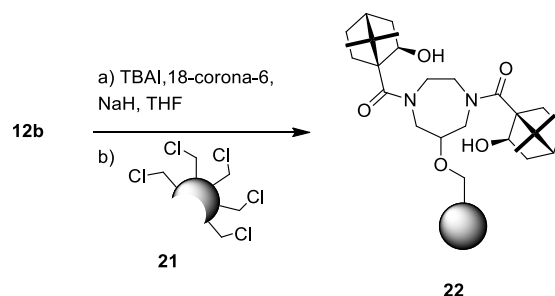
Esquema 22. Síntesis del modelo homogéneo **12c**.

Con objeto de evaluar la influencia del grupo bencilo, se midió la actividad catalítica del ligando homogéneo **12c** en la reacción test de etilación de benzaldehído en las condiciones utilizadas para otros ligandos basados en 1,4-diazepano (**12a-b**, ver la Tabla 4). La enantioselectividad alcanzada resultó ser la misma que la del ligando **12a** (93% de *ee*, con 97% de rendimiento), lo que demuestra la validez de la aproximación sintética para la generación de ligandos reutilizables de tipo bis(hidroxiamida) basados en 1,4-diazepano.

I.3.2. Desarrollo de ligandos reutilizables

Una vez validado **12c** como modelo homogéneo de ligando de tipo bis(hidroxiamida) unido a una matriz poliestirénica, tanto en lo que respecta a la preparación del mismo (unión de **12b** a un resto bencilo con rendimiento alto y de manera selectiva, involucrando solamente el hidroxilo central), como a su actividad catalítica (ligando eficiente para promover la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído), se continuó con la estrategia planteada, esto es, anclaje covalente de **12b** a una resina de PS con restos clorometilfenilo (PS clorometilado) comercial. Este anclaje se hizo mediante una reacción de eterificación de Williamson, en las mismas condiciones que las utilizadas para la preparación del ligando homogéneo modelo **12c**. El Esquema 23 muestra la preparación del PS **22** funcionalizado con el ligando **12b**.

como modelo de anclaje a matrices sólidas, evitando así la reducción del ligando heterogéneo que podría presentar dificultades debidas a su alto carácter heterogéneo (p.e., en lo referente a la alta diastereoselectividad requerida *exo*).



Esquema 23. Preparación de polímero funcionalizado con **12b** basado en PS.

La preparación del polímero **22** funcionalizado con el ligando se optimizó con el fin de mejorar el nivel de carga de ligando (f)¹²⁰ en relación a la actividad del polímero (Tabla 5). Como PS clorometilados **21** se utilizaron distintos polímeros comerciales: resina Merrifield **21a** (4-(clorometil)poliestireno, $f = 1.5\text{-}2.0 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$), Merrifield StratoSpheres® **21b** (4-(clorometil)poliestireno, $f = 2.0 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) y resina Wang **21c** ([4-(clorometil)fenoxi]metil}poliestireno, $f = 0.5\text{-}1.0 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$).

Según se extrae de los datos recogidos en la Tabla 5, la reacción de anclaje de **12b** al polímero **21** necesita el empleo de TBAI y éter 18-corona-6 para obtener polímeros funcionalizados con alta carga de ligando (entrada 1 vs. 2). Además, los polímeros obtenidos mediante el uso de un exceso de NaH sufren una notable pérdida de actividad (entradas 2 vs. 3). Este hecho puede explicarse por una pérdida de la estructura de dialcóxido de zinc catalítico debido a una unión extra de una alguna unidad de ligando al polímero por distintos grupos hidroxilo. De esta forma, el empleo de cantidades estequiométricas de base (NaH), así como de TBAI y éter 18-corona-6, para la reacción de anclaje es el parámetro clave para conseguir un polímero activo, obteniéndose polímeros con mayor carga de ligando en función del tiempo de reacción (entradas 3 y 4).

Para la optimización de las condiciones de la reacción asimétrica, se empleó el polímero **22a** con mayor carga de ligando ($f = 0.82 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) (entradas 4 a 9). Los mayores rendimientos y enantioselectividades se consiguieron empleando 1.5 equiv. mol. de dietilzinc y 4% equiv. mol. de ligando soportado **22a** (entrada 8).

A continuación, se realizó un estudio sobre la influencia de la matriz polimérica de los ligandos funcionalizados en la actividad catalítica (entradas 8, 10-12). Los polímeros funcionalizados **22a** y **22b** muestran actividades análogas, ya que los PS clorometilados

¹²⁰ Grado de funcionalización (f) definido como milimoles de resto activo (ligando, grupo funcional, etc) por gramo de polímero.

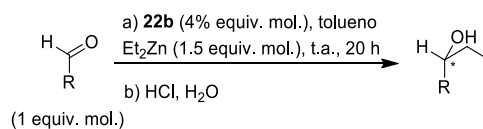
empleados son muy similares. El polímero funcionalizado **22c**, obtenido al anclar el ligando **12b** a una resina Wang, muestra una actividad algo más baja, aunque muy similar a la de los polímeros **22a** y **22b**. Sin embargo, este polímero funcionalizado tiene una baja carga de ligando por lo que sería necesario utilizar una gran masa de polímero para la reacción asimétrica. Es por esto que se eligió el polímero **22b** con mayor carga de ligando ($f = 0.86 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$, obtenido al aumentar el tiempo de reacción de anclaje. Entrada 11 vs. 10).

Tabla 5. Optimización de la preparación de los polímeros funcionalizados **22** en función de su actividad en etilación enantioselectiva de benzaldehído.

Entrada	Preparación de 22 ^a				Etilación de benzaldehído ^b			
	21	NaH (equiv. mol.)	<i>t</i> (d)	<i>f</i> (mmol·g ⁻¹) ^c	22 (% equiv. mol.)	Et ₂ Zn (equiv. mol.)	Rto (%) ^d	ee (%) ^e
1 ^f	21a	3.0	6	0.20	22a (2)	1.1	18	63
2	21a	3.0	3	0.69	22a (2)	1.1	23	57
3	21a	1.1	2	0.44	22a (2)	1.1	83	93
4	21a	1.1	4	0.82	22a (2)	1.1	85	88
5	21a	1.1	4	0.82	22a (1)	1.1	82	87
6	21a	1.1	4	0.82	22a (4)	1.1	95	90
7	21a	1.1	4	0.82	22a (8)	1.1	85	90
8	21a	1.1	4	0.82	22a (4)	1.5	97	93
9	21a	1.1	4	0.82	22a (4)	2.0	97	92
10	21b	1.1	4	0.72	22b (4)	1.5	97	94
11	21b	1.1	6	0.86	22b (4)	1.5	97	93
12	21c	1.1	4	0.33	22c (4)	1.5	97	90

^aCondiciones de reacción: **12b/21/TBAI/18-corona-6**: 1.0/1.0/1.0/1.0 equiv. mol.; THF; t.a. ^bEt₂Zn en tolueno (1.5 M); 1.0 equiv. mol. de benzaldehído; tolueno (1 mL); 20 h a t.a. ^cDeterminado mediante análisis elemental. ^dDeterminado mediante CG. ^eDeterminado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC). Enantiómero mayoritario: *R* en todos los casos. ^fSin adición de TBAI/18-corona-6.

Con el fin de validar el polímero funcionalizado elegido, **22b**, se realizó un estudio sobre la versatilidad en la etilación enantioselectiva de varios aldehídos, obteniéndose enantioselectividades excelentes para aldehídos aromáticos y buenas para aldehídos alifáticos, mediante el empleo de tan solo 4% equiv. mol. de ligando heterogéneo en tiempos de reacción de 20 h. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Actividad catalítica de **22b** en etilación enantioselectiva de aldehídos.^a

Entrada	Aldehído	Rto (%) ^b	ee (%) ^c
1	Benzaldehído	97	93
2	2-Clorobenzaldehído	91	92
3	4-Clorobenzaldehído	82	90
4	2-Metilbenzalaldehído	81	90
5	4-Metilbenzalaldehído	82	89
6	2-Metoxibenzaldehído	92	84
7	Hexanal	96	76 ^d
8	Ciclohexanocarbaldehído	92	76 ^d

^aCondiciones de reacción: Et₂Zn en tolueno (1.5 M); aldehído/dietilzinc/**22b** (*f* = 0.86 mmol·g⁻¹): 1.0/1.5/0.04 equiv. mol.; tolueno (1 mL), 20 h a t.a. ^bDeterminado mediante CG. ^cDeterminado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC). Enantiómero mayoritario: *R* en todos los casos. ^dDeterminado a partir de los correspondientes benzoatos.

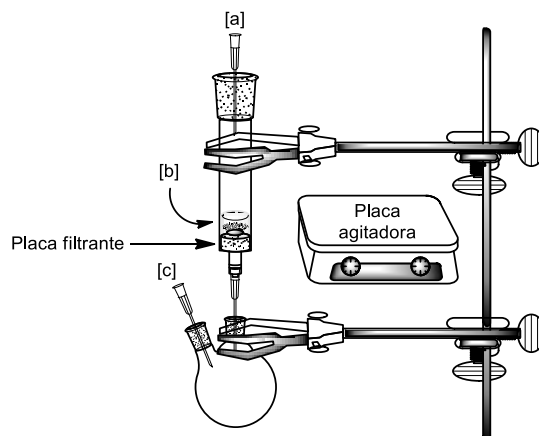


Figura 51. Prototipo de reactor de lecho fluidizado diseñado para la reutilización del ligando heterogeneizado **22b**. Reacción: a) salida de argón, b) mezcla de reacción, c) entrada de argón. Hidrólisis: a) entrada de aire, b) mezcla heterogénea para filtrar. El polímero funcionalizado **22b** queda retenido en el reactor para el posterior lavado y secado, c) salida conectada a bomba de vacío.

Una vez valorada la actividad catalítica del polímero funcionalizado, y continuando con la metodología propuesta para alcanzar el objetivo de este capítulo (ver el apartado I.2.2.3), se estudió la recuperación y reutilización de **22b**, evaluando su estabilidad y su actividad catalítica en procesos sucesivos de etilación enantioselectiva de benzaldehído. Para ello se diseñó un prototipo de reactor a escala de laboratorio, que permite la fácil recuperación del catalizador tras la reacción, mediante un simple filtrado que lo separa de los productos de reacción. Se trata de un reactor de lecho fluidizado (Figura 51), que contiene un recipiente de suelo poroso, a través del cual se hace pasar un flujo de argón continuo durante la reacción, de fuera hacia dentro, de manera que la mezcla quede contenida dentro del reactor. El flujo de argón es necesario, además, para asegurar una mezcla adecuada de los reactivos y evitar que el catalizador heterogéneo se deposite en el fondo del reactor, atascando el suelo poroso que, posteriormente servirá para la recuperación del polímero por filtración. Además, se utiliza un agitador magnético para poder disminuir el flujo de argón y, por lo tanto, el gasto. Una vez finalizada la reacción, se invierte el sentido del flujo de argón para separar el catalizador heterogéneo, insoluble, que queda retenido dentro del reactor, de los productos de reacción, que pasan a través del suelo poroso para ser procesados y analizados. El catalizador inmovilizado, depositado en el suelo poroso del reactor, se lava y se seca para una posterior reacción de catálisis.

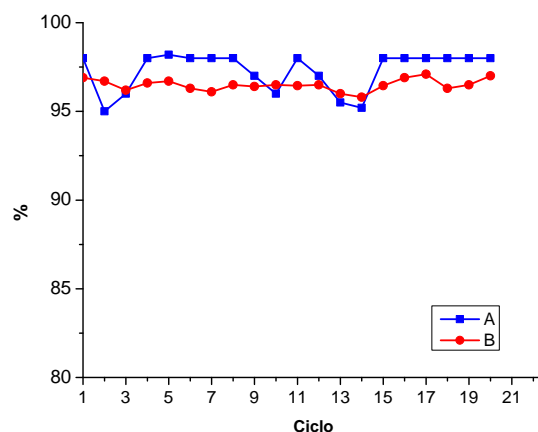


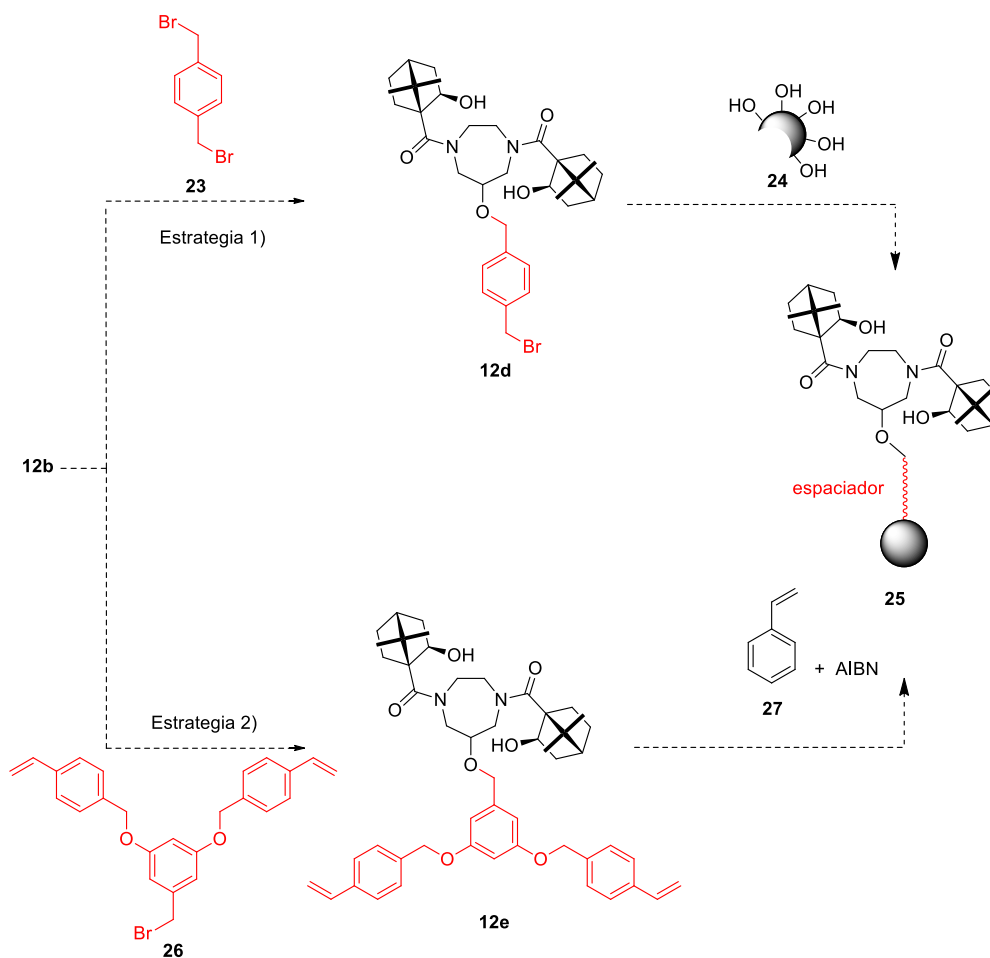
Figura 52. Enantioselectividades y rendimientos químicos en la formación de 1-fenilpropan-1-ol mediante el uso de **22b** en veinte ciclos catalíticos consecutivos bajo las condiciones de reacción optimizadas.: Et_2Zn en tolueno (1.5 M); benzaldehído/dietilzinc/**22b** ($f = 0.86 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$): 1.0/1.5/0.04 equiv. mol.; tolueno (1 mL), 20 h a t.a. Rendimiento químico determinado mediante CG. % de enantiómero *R* determinado mediante HPLC quirral (columna Chiralpak IC). A: Rto (%). B: Porcentaje en enantiómero *R* (%).

El reactor así diseñado permitió utilizar el ligando heterogeneizado **22b** para la etilación enantioselectiva de benzaldehído durante veinte ciclos consecutivos sin pérdida de actividad. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 52, donde se representa el rendimiento químico y la composición enantiomérica (porcentaje de enantiómero *R*) en la formación de 1-fenilpropan-1-ol en cada ciclo catalítico. Los resultados muestran la alta estabilidad de esta hidroxiamida anclada a PS, a diferencia de otros ligandos heterogéneos de tipo aminoalcohol descritos hasta la fecha, debido a la robustez química del grupo amido que porta su estructura. Así, el ligando heterogeneizado **22b** puede ser recuperado, reciclado y reutilizado en, al menos, veinte ciclos manteniendo prácticamente constante la enantioselectividad (96-97% de isómero *R*) y el rendimiento químico (95-98%). Esta alta reproducibilidad es similar a las conseguidas por catalizadores basados en titanio para adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos,¹⁰³ pero a diferencia de aquellos no requiere del empleo del metal pesado.

I.3.2.1. El problema de la difusión

El ligando heterogéneo **22b**; *i.e.*, bis(amidoisoborneol) basado en 1,4-diazepano soportado en PS, ha resultado ser un ligando eficiente y altamente reutilizable (durante más de veinte ciclos catalíticos) para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos mediante el empleo de tan solo 4% equiv. mol. de ligando soportado en ausencia de titanio y a temperatura ambiente (catálisis organozíncica verde). Sin embargo, muestra una menor velocidad de reacción en comparación con el correspondiente ligando homogéneo **12a** (tiempos de reacción de 20 horas para el polímero vs. dos horas para el ligando homogéneo), debido al conocido efecto de la difusión que suele ponerse de manifiesto en la mayoría de los procesos en fase heterogénea (ver el apartado I.1.4). Así, la baja velocidad de la reacción catalizada por el ligando heterogeneizado **22b** dificulta su posible aplicación tecnológica.

Una posible solución a este efecto adverso sería el diseño de nuevas bis(hidroxiamidas) soportadas en PS donde el centro catalítico se encontrase más alejado de la matriz utilizada como soporte, lo que llevaría a un aumento de la velocidad de difusión entre reactivos y productos. Esto puede conseguirse mediante la introducción de un espaciador entre el ligando y la matriz sólida. Para ello, se seguirá la metodología planteada (ver el apartado I.2.2), estudiando, en primer lugar, las condiciones para la incorporación del ligando en una matriz poliestirénica, de manera que se cumpla dicho requisito: la introducción de un espaciador entre ligando y matriz.



Esquema 24. Estrategias para la preparación de hidroxiamidas soportadas en matriz polimérica con un espaciador **25**.

Inicialmente, se plantearon dos estrategias sintéticas para la preparación de bis(amidoisoborneoles) quirales soportados en una matriz polimérica que tuvieran un espaciador relativamente largo y rígido para alejar el ligando de dicha matriz (**25** en el Esquema 24). Estas estrategias fueron: (1) funcionalización del ligando **12b** con un espaciador antes de su anclaje a la matriz poliestirénica y (2) copolimerización radicalica del ligando funcionalizado con un espaciador que posea restos vinilfenilo (**12e**) con estireno (**27** en el Esquema 24). Esta segunda estrategia está basada en la metodología

descrita por Seebach para generar polímeros porosos funcionalizados con dioles quirales.¹²¹

Desgraciadamente, los distintos intentos llevados a cabo para conseguir la *O*-alquilación de manera selectiva (por el oxígeno del resto de diazepano) en **12b**, tanto con **23** como con **26**, fallaron debido, quizá, al impedimento estérico del grupo hidroxilo central de **12b**. Para evitar este problema, se ha diseñado el bis(amidoisoborneol) **12f**, homólogo de **12b**, con un grupo hidroxilo primario, más reactivo que el secundario de **12b** (Esquema 25). Además, esta nueva bis(hidroxiamida) **12f** posee el punto de anclaje más alejado del sitio catalítico, es decir, el grupo metileno adicional constituye un pequeño espaciador entre la matriz polimérica y el sitio catalítico del ligando, lo que podría afectar positivamente al problema existente de la difusión.

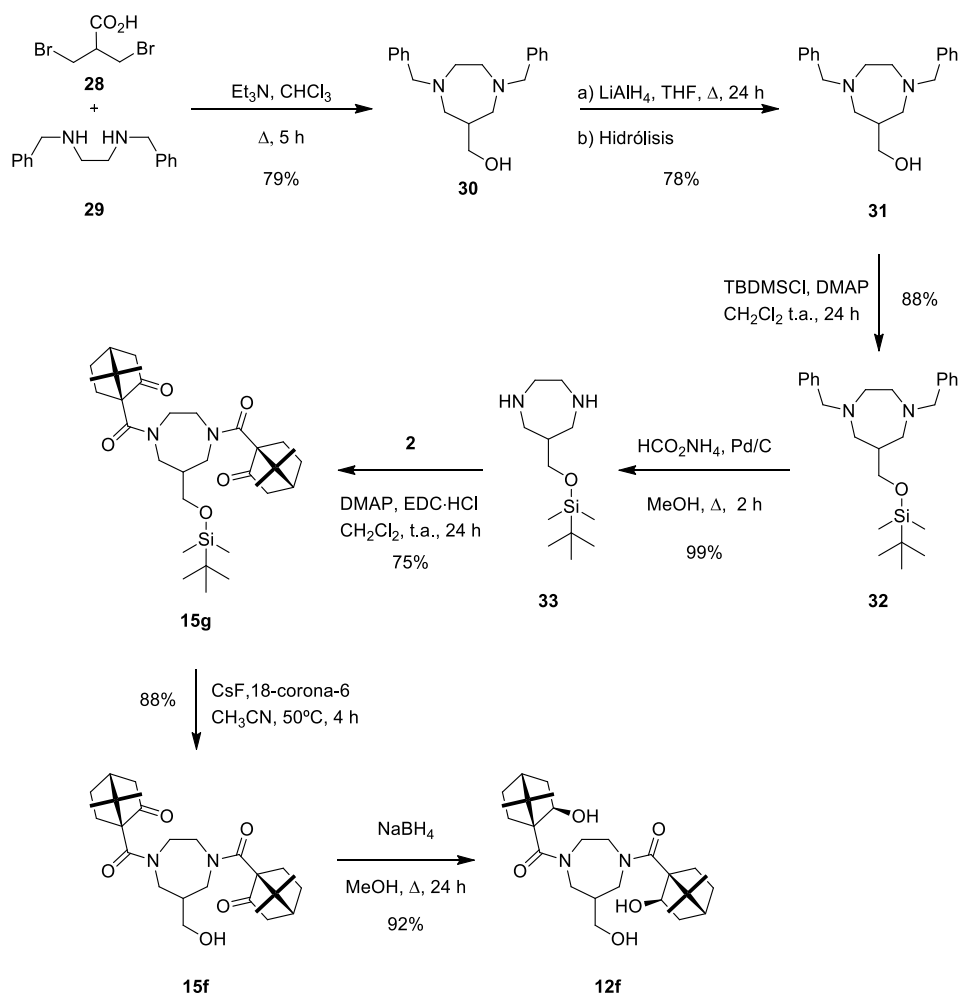
Para la preparación del bis(amidoisoborneol) **12f** (Esquema 25), se obtuvo la diamina intermedia clave **33**, derivada de 1,4-diazepano, con un rendimiento global de 45%, de acuerdo con el procedimiento descrito por Cuny,¹²² pero con dos ligeras modificaciones que mejoraron el procedimiento experimental: utilización de cloroformo como disolvente en el primer paso (acoplamiento de **28** y **29**)¹²³ y empleo de formiato amónico y paladio sobre carbono para la desbencilación de **32**.¹²⁴ El diazepanol *O*-protegido **33** se diaciló con ácido (1*S*)-cetopínico (**2**) empleando carbodiimida (EDC·HCl) como agente de acoplamiento. El compuesto así obtenido (**15g**) fue desililado con fluoruro de cesio para generar **15f** que, por reducción estereo y quimioselectiva con borohidruro sódico, dio lugar al compuesto **12f**. Los rendimientos para la etapa de amidación (75%) y reducción (92%) son similares a los previamente descritos para otros bis(amidoisoborneoles).

¹²¹ Sellener, H.; Faber, C.; Rheiner, P. N.; Seebach, D. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3602.

¹²² (a) Cuny, G. D.; Shao, L.; Hauske, J. R.; Hefferman, M. L. R.; Aquila, B. M.; Wang, F.; Bannister, T. D. US 2002/0016337 A1, **2002**. (b) Cuny, G. D.; Shao, L.; Hauske, J. R.; Aquila, B. M.; Wu, X.; Wang, F.; Bannister, T. D. US patent: 6,645,980 B1, **2003**.

¹²³ Para la etapa de acoplamiento de **28** y **29** se modificó el disolvente utilizado en la patente ya que no fue posible reproducir los resultados utilizando isopropanol. Mediante el empleo de cloroformo se pudo obtener el compuesto **30** con un rendimiento similar al descrito por Cuny.

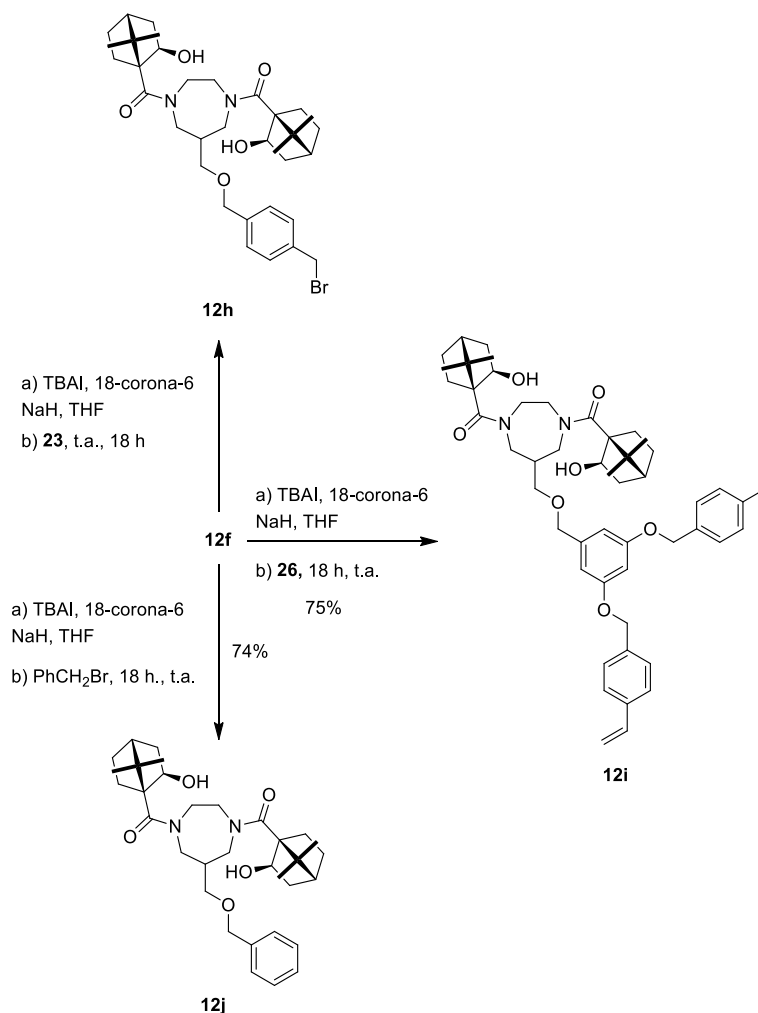
¹²⁴ En la patente se describe la etapa de desprotección de los grupos bencilo por hidrogenación catalítica sobre hidróxido de paladio al 20% y 50 psi de presión de hidrógeno durante toda la noche con un rendimiento de 99%, sin embargo cuando se llevó a cabo esta reacción se obtenía producto sin reaccionar, probablemente debido a que no se alcanzaba la presión necesaria en el hidrogenador. Es por esto que se modificó esta etapa empleando formiato amónico y paladio sobre carbono.



Esquema 25. Ruta sintética para la obtención del ligando **12f**.

Según las estrategias planteadas inicialmente para la preparación de bis(amidoisoborneoles) heterogeneizados con un espaciador entre el ligando y la matriz sólida (ver el Esquema 24), se llevó a cabo la *O*-alquilación del nuevo ligando **12f** con **23** y con **26** para obtener los ligandos **12h** y **12i**, respectivamente. Además se preparó el ligando **12j**, como modelo homogéneo de anclaje de **12f** a matrices sólidas (Esquema 26). El derivado bromobencílico **12h**, se obtuvo mediante eterificación de Williamson de **12f** con 1,4-bis(bromometil)benceno (**23**). Sin embargo, se encontraron dificultades en su purificación, posiblemente debido a su alta reactividad. Por el contrario, los ligandos **12i** y **12j** se obtuvieron fácilmente (mediante eterificación de Williamson con los

correspondientes derivados bromometilados), lo que demuestra la capacidad de **12f** de ser *O*-alquilado selectivamente en su grupo hidroxilo central.

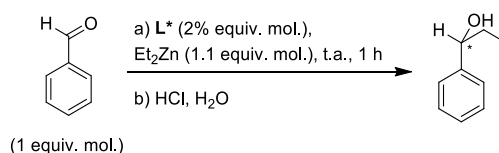


Esquema 26. Síntesis de los ligandos **12h-j**.

Los nuevos ligandos basados en 6-metil-1,4-diazepano **12f**, **12i** y **12j** se evaluaron en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído en las condiciones optimizadas para bis(amidoisoborneoles) basados en 1,4-diazepano. De los datos recogidos en la Tabla 7 se observa que la enantioselectividad conseguida con **12f** (entrada 1) fue incluso mayor que conseguida con su homólogo **12b** (ver la Tabla 4) y similar a la mostrada por el ligando sin sustituyentes en el resto diamínico **12a** (ver la Tabla 4). Estos resultados avalan la utilización de **12f** como un análogo válido de **12b** para la preparación de PS

funcionalizados. Asimismo, la actividad de **12j** (entrada 3) fue muy similar a la exhibida por **12a**, mostrando que la agrupación metilen-éter introducida para anclar el ligando a la matriz polimérica no tiene influencia negativa sobre la catálisis. Igualmente, el ligando **12i** (entrada 2) presenta una actividad catalítica muy similar a **12a** y **12f**, demostrando una vez más que la *O*-sustitución central no influye en la actividad catalítica de los ligandos derivados de **12f**.

Tabla 7. Evaluación de la actividad catalítica de los nuevos ligandos basados en 6-metil-1,4-diazepano en etilación de benzaldehído.^a



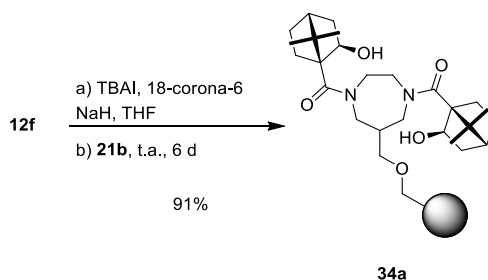
Entrada	Ligando	1-Fenilpropan-1-ol	
		Rto (%) ^b	ee (%) ^c
1	12f	97	93
2	12i	94	92
3	12j	96	92

^aCondiciones de reacción: Et₂Zn en hexano (1.0 M); benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1.0/1.1/0.02 equiv. mol.; 1 h a t.a.

^bDeterminado mediante CG. ^cDeterminado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC). Enantiómero mayoritario: *R* en todos los casos.

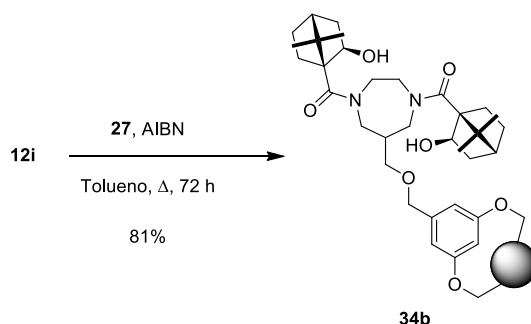
Una vez demostrado que el ligando **12f**, así como el modelo homogéneo de anclaje a resinas poliméricas, **12j**, son ligandos altamente eficientes para promover la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, se llevó a cabo el estudio de condiciones para la heterogeneización de **12f**, según las estrategias planteadas inicialmente para **12b** (ver el Esquema 24). Además, puesto que el grupo metileno adicional introducido en el ligando **12f** constituye un pequeño espaciador en sí mismo, se preparó el ligando heterogéneo **34a**, anclando directamente **12f** a la resina Merrifield **21b** (Esquema 27). Las condiciones utilizadas para el anclaje fueron las optimizadas previamente en la preparación del ligando heterogéneo **22b**,¹²⁵ obteniendo el polímero funcionalizado **34a** con $f = 0.84 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ y un rendimiento de 91%.

¹²⁵ **12f** / Stratospheres® ($f = 2 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$, **21b**) / TBAI / 18-corona-6: 1.0/1.0/1.0/1.0 equiv. mol., t.a. 6 d.



Esquema 27. Anclaje del ligando **12f** a una resina Merrifield comercial (Stratospheres[®]).

Siguiendo la estrategia 2 planteada inicialmente (ver el Esquema 24), se llevó a cabo la copolimerización radical de **12i** con estireno iniciada térmicamente con AIBN, obteniendo el polímero **34b** funcionalizado con el ligando basado en 6-metil-1,4-diazepano con $f = 0.59 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ y un rendimiento de 81% (Esquema 28).¹²⁶

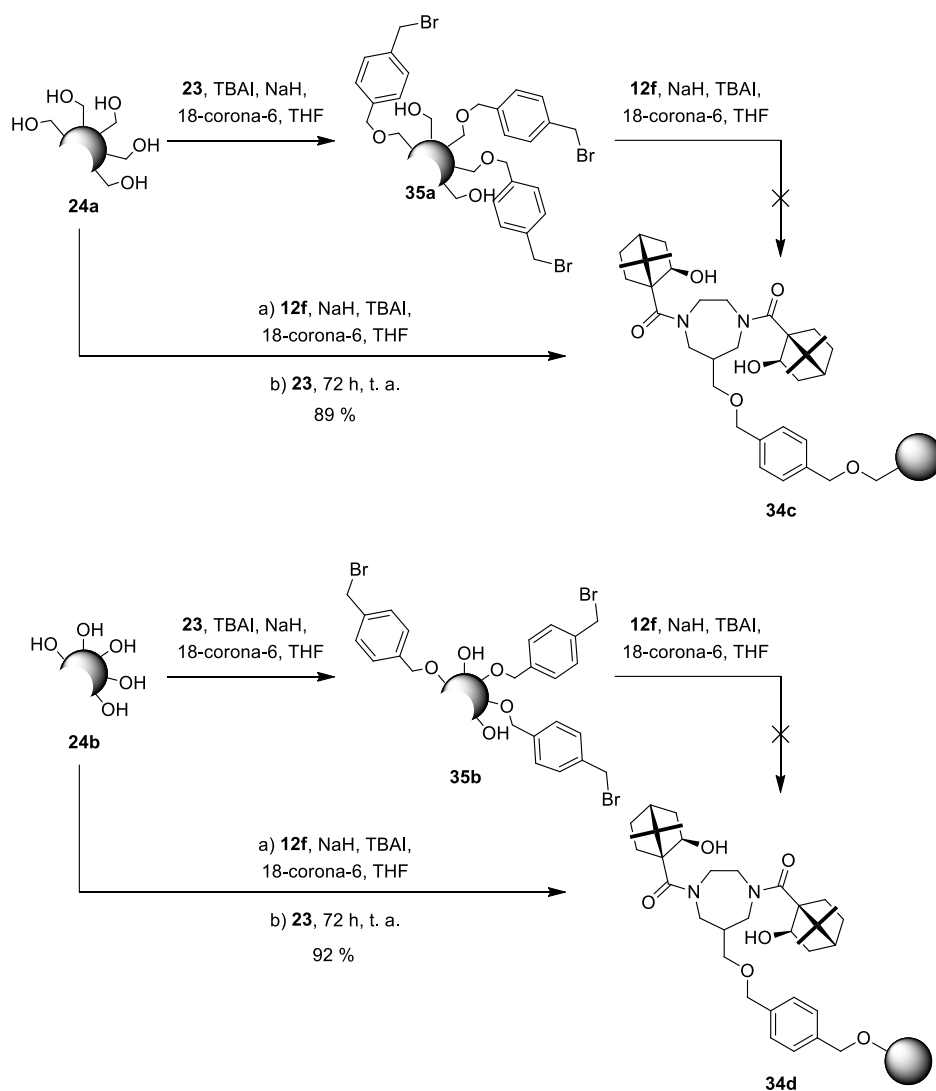


Esquema 28. Copolimerización radical de **12i** con estireno (**27**).

Por otra parte, para la estrategia 1 se planteó inicialmente la funcionalización del ligando **12f** con **23**, y el posterior anclaje del derivado bromobencílico obtenido a un PS hidroxilado **24** (ver el Esquema 24). Sin embargo, debido a las dificultades que surgieron en la purificación del derivado bromobencílico **12h**, se decidió invertir el orden de la ruta sintética, funcionalizando primero el PS hidroxilado comercial, **24** con **23**, para anclar después el ligando **12f** a las resinas polioxigenadas funcionalizadas con **23** así obtenidas (Esquema 29). Como PS hidroxilados **24** de partida se utilizaron resinas comerciales poliestirénicas funcionalizadas con alcohol bencílico ($f = 1.2 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$, **24a**) y con fenol ($f = 1.3 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$, **24b**). Desgraciadamente, la eterificación de **24a** ó **b** con **23**, seguido de la funcionalización de los polímeros resultantes con **12f** no llevó al anclaje del ligando, según reveló el análisis elemental. En un segundo intento, se decidió ensayar la

¹²⁶ La copolimerización radical iniciada fotoquímicamente daba lugar a producto de partida sin reaccionar.

funcionalización *one-pot* de los PS **24a-b** con **12f**, sin aislar los PS bromometilados intermedios (Esquema 29).

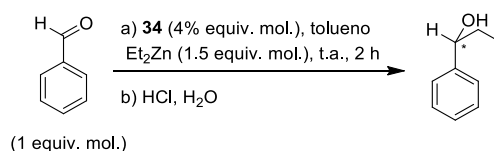


En este caso sí se obtuvieron los PS **34c-d** con rendimientos de 89 y 92%, respectivamente, aunque con valores bajos de f (ver la Tabla 8).

A continuación, según el segundo punto de la metodología planteada (apartado I.2.2.2), se determinó la actividad catalítica de los PS **34** funcionalizados en la etilación

enantioselectiva de benzaldehído en las mismas condiciones descritas previamente para **22b** (ver la Tabla 6). Para llevar a cabo este estudio preliminar se eligió un tiempo corto de reacción de dos horas. Los resultados obtenidos (Tabla 8) revelan que los PS **34b**, **34c** y **34d** muestran bajas conversiones de benzaldehído en ese tiempo, mientras que el PS **34a** exhibe una total conversión de benzaldehído en dos horas de reacción y una excelente enantioselectividad, comparable a **22b**. La baja actividad catalítica de **34b** puede explicarse por la metodología empleada en su preparación (polimerización en masa) que puede conducir a una elevada proporción de centros catalíticos localizados en sitios no accesibles para los reactivos, es decir, su funcionalización efectiva (periférica) sería menor que la real, determinada mediante análisis elemental. En cuanto a los PS **34c** y **34d**, la presencia de restos hidroxilados provenientes del PS de partida (**24a** y **24b**) puede explicar los malos *ee* obtenidos con estos polímeros funcionalizados.

Tabla 8. Evaluación de la actividad catalítica de los PS **34** en etilación enantioselectiva de benzaldehído.^a



Entrada	PS	f (mmol·g ⁻¹) ^b	Rto (%) ^c	<i>ee</i> (%) ^d
1	34a	0.84	95	93
2	34b	0.59	38	81
3	34c	0.25	25	34
4	34d	0.16	54	31

^aCondiciones de reacción: Et₂Zn en tolueno (1.5 M); benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1.0/1.5/0.04 equiv. mol.; 2 h a t.a. ^bDeterminado por análisis elemental. ^cDeterminado mediante CG. ^dDeterminado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC). Enantiómero mayoritario: *R* en todos los casos.

Por tanto, se ha demostrado que el empleo del polímero **34a**, funcionalizado con bis(amidoisoborneol) basado en 6-metil-1,4-diazepano **12f** promueve eficientemente la etilación enantioselectiva de benzaldehído de forma mucho más rápida que el ligando heterogeneizado **22b**, con una unidad metilénica menos (2 h vs. 20 h). Estos resultados confirman nuestra hipótesis, que planteaba la introducción de un espaciador entre el sitio catalítico del ligando y la matriz polimérica para reducir el problema de la difusión y aumentar la velocidad de la reacción catalizada.

A continuación, se realizó un estudio cinético de la actividad catalítica de las bis(hidroxiamidas) soportadas en PS **34** en la reacción de etilación enantioselectiva de benzaldehído, para estudiar el fenómeno de la difusión. Además, se introdujo en el estudio el ligando homogéneo **12a** para poder establecer comparaciones entre la reacción en fase homogénea y heterogénea. Para el análisis cinético, las reacciones test se realizaron en las condiciones optimizadas para bis(hidroxiamidas) soportadas (4% equiv. mol. de ligando soportado, 1.5 equiv. mol. de dietilzinc y 1 mL de tolueno adicional) y se tomaron muestras de cada reacción cada quince minutos, deteniendo todas ellas a las dos horas de reacción. En la gráfica mostrada en la Figura 53 se representa el rendimiento químico de la reacción en función del tiempo. Como puede observarse, los PS **34b**, **34c** y **34d** muestran bajas conversiones en ese tiempo, como ya se avanzaba en los resultados mostrados en la Tabla 9. Sin embargo, el PS **34a** muestra un excelente comportamiento, ya que el rendimiento químico alcanzado a las dos horas es muy similar al obtenido cuando se emplea el ligando homogéneo **12a**.

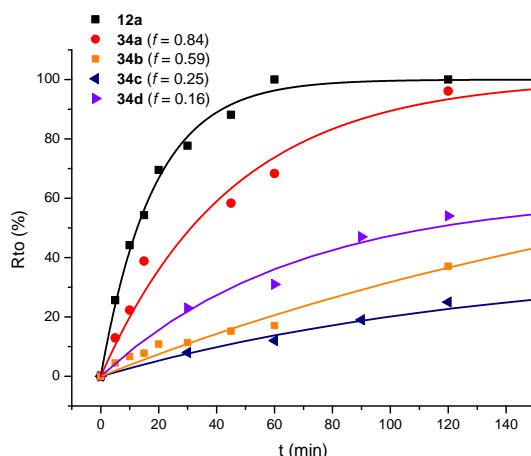


Figura 53. Estudio cinético de la actividad de las hidroxiamidas soportadas en PS **34**, en comparación con el ligando homogéneo **12a**, en etilación enantioselectiva de benzaldehído.

Condiciones de reacción: Et_2Zn en tolueno (1.5 M); benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1/1.5/0.04 equiv. mol.; 2 h a t.a. Rto (%) Determinado mediante CG.

Finalmente, para estudiar la recuperación y el grado de reutilización del ligando heterogeneizado **34a**, según se ha planteado en el apartado de objetivos (I.2.2.3), se utilizó el prototipo de reactor de lecho fluidizado diseñado para la reutilización del polímero funcionalizado **22b** (Figura 51). La reacción catalítica se repitió ocho veces, recuperando el polímero funcionalizado **34a** tras cada ciclo y reutilizándolo en el siguiente. Los resultados obtenidos para ocho ciclos de reacción se muestran en la Figura

54, donde se representa el rendimiento químico y la enantioselectividad (porcentaje en enantiómero *R*) en la formación de 1-fenilpropan-1-ol en cada ciclo catalítico. De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede concluir que este polímero presenta una alta estabilidad, pudiendo ser fácilmente recuperado, reciclado y reutilizado, con enantioselectividades (95-97% del isómero *R*) y rendimientos (94-97%), prácticamente constantes en tan solo dos horas de reacción.

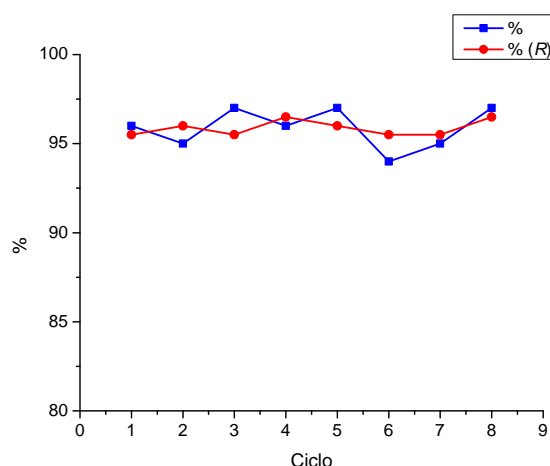


Figura 54. Enantioselectividades y rendimientos químicos en la formación de 1-fenilpropan-1-ol mediante el uso de **34a** en ocho ciclos catalíticos consecutivos mediante las condiciones de reacción optimizadas: Et_2Zn en tolueno (1.5 M); benzaldehído/dietilzinc/**34a** ($f = 0.84 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$): 1/1.5/0.04 equiv. mol.; tolueno (1 mL), 2 h a t.a. Rendimiento químico determinado mediante CG. % de enantiómero *R* determinado mediante HPLC quirral (columna Chiralpal IC). A: Rto (%). B: Porcentaje en enantiómero *R*).

Los resultados conseguidos con el ligando heterogeneizado **34a** permiten confirmar las hipótesis de partida. En primer lugar, es posible diseñar un ligando heterogéneo eficiente, muy estable y, consecuentemente, altamente reutilizable basado en hidroxiamida, gracias a la robustez de dicha agrupación funcional. En segundo lugar, la introducción de un espaciador entre el ligando y la matriz polimérica constituye una solución al problema de la difusión, dando lugar a un aumento de la velocidad de reacción. Estos hechos avalan al ligando **34a** como un perfecto candidato para la implementación industrial de la reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos, mediante la utilización de reactores catalíticos de lecho fluidizado.



I.4. Conclusiones

1. Se ha demostrado que son necesarios los cuatro grupos funcionales presentes en los ligandos de tipo bis(hidroxiamida) isoborneólica derivada de ácido (1*S*)-cetopínico (pero no así la simetría C_2 en el posterior quelato catalítico) para alcanzar una alta enantioselectividad en la adición de dietilzinc a aldehídos, a través de la formación de un dialcóxido de zinc catalítico, coordinado, a su vez, por dos grupos carbonilo (ligandos de tipo O/O/O/O).
2. Se ha demostrado que la presencia de ciertos grupos funcionales adicionales en mono(hidroxiamidas) (p.e., hidroxilo o amino) puede dar origen a nuevos casos de estereoselección dual en ligandos estrechamente relacionados estructuralmente, con la ventaja de que estos se obtienen a partir del mismo material enantiopuro de partida, mediante rutas sintéticas similares y, por tanto, con costes similares.
3. Se ha demostrado que el ligando heterogeneizado **34a** basado en bis(amidoisoborneol) quiral anclado a poliestireno es un ligando altamente eficiente para promover la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos, ya que permite obtener el producto de reacción con excelentes rendimiento (95%) y enantioselectividad (93% de *ee*, enantiómero *R*), utilizando una carga catalítica baja (4% equiv. mol.) y cantidades casi equimolares de reactivo (1.5 equiv. mol. de Et_2Zn), en tan solo dos horas de reacción.
4. Se ha demostrado que el ligando **34a** es un ligando sostenible en lo que respecta a su síntesis, que involucra la preparación del ligando homogéneo **12f** y su posterior anclaje a una matriz de poliestireno entrecruzado. El ligando homogéneo se obtiene mediante tan solo tres pasos de reacción a partir de ácido (1*S*)-cetopínico comercial y una diamina fácilmente accesible, con un rendimiento global de 61%, y su estereoquímica proviene, por un lado, del *Chiral Pool* ((1*R*)-alcanfor), y por otro lado, de un proceso de reducción *ca.* 100% diastereoselectivo. El anclaje posterior del ligando a la matriz sólida se lleva a cabo de manera sencilla y con alto rendimiento (91%) y alto grado de funcionalización ($f = 0.84 \text{ mmol g}^{-1}$).
5. Se ha demostrado que el ligando **34a** es un ligando altamente sostenible en lo que respecta a su reutilización y recuperación. Esto es debido a la estabilidad de la agrupación funcional hidroxiamida, que permite que pueda ser recuperado y reutilizado en varios ciclos catalíticos sin pérdida de actividad, suponiendo, así, una ventaja respecto a otros ligandos heterogéneos de tipo aminoalcohol descritos en la bibliografía.

6. Este diseño de ligando heterogeneizado basado en bis(amidoisoborneol) quiral anclado a poliestireno podría permitir llevar a cabo la implementación industrial de la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos, mediante el uso de dicho ligando en un reactor catalítico de lecho fluidizado de alta reutilización.



II. Capítulo 2: Desarrollo de fluoróforos orgánicos sostenibles para la emisión de luz circularmente polarizada en disolución



II.1. Antecedentes

II.1.1. Introducción

En la luz circularmente polarizada los vectores eléctrico y magnético describen, en su trayectoria de propagación, un movimiento circular, bien a derechas, bien a izquierdas. Así, en la luz circularmente polarizada hacia la derecha, dichos vectores describen movimientos helicoidales (ortogonales entre sí) en el sentido de las agujas del reloj, mientras que en la luz circularmente polarizada hacia la izquierda, los mencionados vectores describen hélices en el sentido antihorario (Figura 55). La polarización circular de la luz confiere a ésta un carácter quiral, debido a la quiralidad axial asociada al correspondiente modo de propagación (a izquierdas o derechas).¹²⁷ Este carácter quiral es la base de la fotónica quiral, también conocida como óptica quiral o simplemente *quiroóptica*.¹²⁸

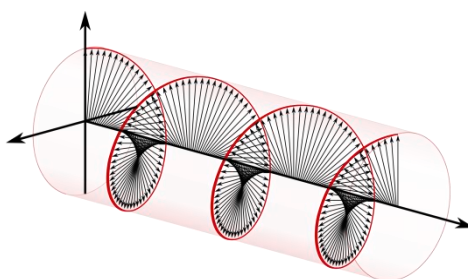


Figura 55. Movimiento de propagación del vector eléctrico (o magnético) asociado a luz circularmente polarizada hacia la derecha.

El vector eléctrico (o magnético) asociado a un rayo de luz circularmente polarizado también puede visualizarse como la suma vectorial de dos componentes de igual magnitud proyectados en dos ejes perpendiculares entre sí, X e Y, de tal forma que dichos componentes describen en su propagación sendas ondas planas, estando una de ellas retrasada $\lambda/4$ respecto a la otra (Figura 56). Si ambas componentes poseen el mismo

¹²⁷ (a) Latal, H. *Chirality. From Weak Bosons to the α -Helix* (Ed.: Janoschek, R.), Springer-Verlag, Berlin, 1991; (b) Grynberg, G.; Aspect, A.; Fabre, C. *Introduction to Quantum Optics: From the Semi-classical Approach to Quantized Light*. Cambridge University Press: Cambridge, 2010; (c) Andrews, D. L. *Photonics, Vol. 1: Fundamental of Photonics and Physics*. John Wiley and sons: Hoboken, 2015.

¹²⁸ (a) Riehl, J. P.; Richardson, F. S. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 1; (b) Brittain, H. G. *Chirality* **1996**, 8, 357; (c) *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Vol. 1. Instrumentation, Methodologies, and Theoretical Simulations* (Eds.: Berova, N.; Polavarapu, P. L.; Nakanishi, Woody, R. W.). John Wiley and Sons, Hoboken: 2012; (d) *Luminescence of Lanthanide ions in Coordination Compounds and Nanomaterials* (Ed.: de Bettencourt-Dias, A.). John Wiley and Sons: Chichester, 2014; (e) Zinna, F.; Di Bari, L. *Chirality*, **2015**, 27, 1.

signo respecto al origen de coordenadas, la suma vectorial de ambas conduce a una hélice (eléctrica o magnética) de sentido horario (luz circularmente polarizada hacia la derecha), mientras que si las componentes vectoriales poseen signos opuestos, su suma conduce a una hélice (eléctrica o magnética) de sentido antihorario (luz circularmente polarizada hacia la izquierda; ver la Figura 56). Por tanto, la suma vectorial de dos ondas circularmente polarizadas, hacia la derecha y la izquierda de igual intensidad y que se propagaran en la misma dirección, sentido y fase, darían lugar a una onda plana (linealmente polarizada); o lo que es lo mismo, cualquier onda luminosa plana puede descomponerse vectorialmente (tanto en lo relativo al vector eléctrico, como al magnético) en dos componentes, una circularmente polarizada hacia la derecha y otra circularmente polarizada hacia la izquierda.

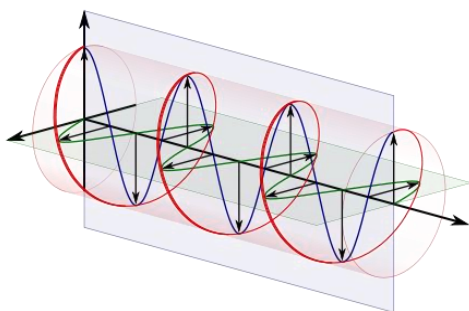


Figura 56. Componentes vectoriales X (en verde) e Y (en azul) del vector eléctrico (o magnético) asociado a luz circularmente polarizada hacia la izquierda.

Por tanto, la luz circularmente polarizada, hacia la derecha o la izquierda, puede conseguirse mediante un retraso de $\lambda/4$ de uno de los componentes (X o Y) de los vectores eléctricos o magnéticos asociados a una onda luminosa polarizada linealmente. Esto puede hacerse, por ejemplo, mediante birrefringencia óptica, haciendo incidir, con un ángulo idóneo, un rayo de luz linealmente polarizado en un material anisotrópico adecuado, como ocurre cuando se utiliza el denominado “rombo de Fresnel”.¹²⁹ Adicionalmente, ciertos materiales quirales no racémicos luminiscentes (moléculas, complejos organometálicos, pares iónicos, polímeros, agregados supramoleculares, etc.) también pueden conseguir la producción de luz circularmente polarizada mediante su emisión en mayor o menor grado de polarización circular. Esto es lo que se conoce como luminiscencia circularmente polarizada (CPL; *circularly polarized luminescence*).¹²⁸ El creciente interés por este fenómeno quiroóptico es debido a la mayor resolución que proporciona la polarización circular cuando se compara con luz sin polarizar o polarizada

¹²⁹ (a) Chen, Z.; Zhao, D.; *Appl. Opt.* **2011**, 50, 2204; (b) Naidenov, I. D.; Panchuk, V. E.; Yushkin, M. V. *Astrophysical Bulletin* **2007**, 62, 296.

linealmente, lo que permite el desarrollo de ciertas aplicaciones fotónicas avanzadas basadas en el uso de dichos materiales quirales luminiscentes, como son los sistemas de proyección 3D,¹³⁰ sistemas de almacenamiento y procesamiento de la información basados en óptica¹³¹ o en espintrónica¹³² o ciertas tecnologías de imagen para diagnóstico avanzado como la tomografía elipsométrica.¹³³

Por otro lado, el carácter quiral que la polarización circular confiere a un rayo de luz hace que éste sea capaz de interaccionar de forma diferencial con la materia quiral, y por tanto hace que dicha luz sea una herramienta indispensable para el estudio de estructuras quirales, configuracionales o conformacionales, en la materia. Así, la transmisión diferencial de los dos componentes circularmente polarizados de un rayo de luz, hacia la derecha y la izquierda, al atravesar un medio quiral no racémico, produce el fenómeno quiroóptico conocido como birrefringencia circular, que es la base de la rotación óptica en la que se sustenta la técnica conocida como polarimetría; mientras que la absorción diferencial de dichas componentes por la materia quiral no racémica es la base del dicroísmo circular (CD, *circular dichroism*). Mientras que la polarimetría se ha utilizado clásicamente para cuantificar mezclas de enantiómeros (*ee*), la espectroscopía de absorción basada en CD es una fuente de información básica sobre estructuras quirales en su estado fundamental, siendo indispensable en la detección de estructuras helicoidales (quiralidad axial), donde el fenómeno CD puede verse potenciado. En el mismo sentido, la espectroscopía basada en CPL es indispensables para el estudio de estructuras quirales en estados excitados.¹³⁴

El nivel de polarización circular en CPL, a una determinada longitud de onda, se cuantifica mediante el denominado *factor disimétrico de luminiscencia* g_{lum} :

¹³⁰ Schadt, M. *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1997**, 27, 305.

¹³¹ (a) Sherson, J. F.; Krauter, H.; R. K. Olsson, R. K.; Julsgaard, B.; Hammerer, K.; Cirac, I.; Polzik, E. S. *Nature* **2006**, 443, 557; (b) Wagenknecht, C.; Li, C.-M.; Reingruber, A.; Bao, X.-H.; Goebel, A.; Chen, Y.-A.; Zhang, Q.; Chen, K.; Pan, J.-W. *Nat. Photonics* **2010**, 4, 549.

¹³² Farshchi, R.; Ramsteiner, M.; Herfort, J.; Tahraoui, A.; Grahn, H. T. *Appl. Phys. Lett.* **2011**, 98, 162508.

¹³³ (a) Yu, C. J.; Lin, C.E.; Yu, L. P.; Chou, C. *Appl. Optics*. **2009**, 48, 758; (b) Jan, C. M. *Opt. Express* **2011**, 19, 5431.

¹³⁴ (a) Riehl, J. P.; Muller, G.; en *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy Vol. 1. Instrumentation, Methodologies, and Theoretical Simulations* (Eds.: Beroova, N.; Polavarapu, P. L.; Nakanishi, K.; Woody, R. W.), John Wiley and Sons: Hoboken, 2012, 65; (b) Castiglioni, E.; Abbate, S.; Lebon, F.; Longhi, G. *Methods, Appl. Fluoresc.* **2014**, 2, 024006; (c) Muller, G. en *Luminescence of Lanthanide ions in Coordination Compounds and Nanomaterials* (Ed.: de Bettencourt-Dias, A.). John Wiley and Sons: Chichester, 2014, 77.

$$g_{lum} = \frac{\Delta I}{\frac{1}{2}I} = \frac{I_L - I_R}{\frac{1}{2}(I_L + I_R)}$$

En la ecuación anterior, ΔI representa la diferencia de las intensidades de las dos componentes circularmente polarizadas de la luz, hacia la derecha (I_R) y hacia la izquierda (I_L); de tal forma que ΔI queda definida como $\Delta I = I_L - I_R$. Por otro lado, I representa la suma de dichas intensidades. Por tanto, los valores de g_{lum} se encuentran comprendidos entre -2 (total polarización circular hacia la derecha) y $+2$ (total polarización circular hacia la izquierda). El factor extra de $1/2$ se incluye para hacer la definición de g_{lum} consistente con el término análogo usado para cuantificar la absorción diferencial de luz circularmente polarizada en CD a una determinada longitud de onda, denominado *factor disimétrico de Kunh*, g_{abs} :

$$g_{abs} = \frac{\Delta \varepsilon}{\varepsilon} = \frac{\varepsilon_L - \varepsilon_R}{\frac{1}{2}(\varepsilon_L + \varepsilon_R)}$$

En la ecuación anterior, ε queda definido explícitamente como la suma promedio de los correspondientes coeficientes de extinción molar (o absorptividades) correspondientes a los dos componentes circularmente polarizados, izquierda y derecha, de la luz, a una determinada longitud de onda.

El tratamiento químico-físico del fenómeno cuántico de la emisión de luz circularmente polarizada demuestra que los mayores valores de g_{lum} se consiguen para transiciones energéticas prohibidas eléctricamente, pero permitidas magnéticamente. Esta es la razón por la cual el fenómeno CPL ha sido principalmente estudiado y aplicado en complejos quirales de lantánido(III), donde valores altos de g_{lum} pueden ser observados por las transiciones electrónicas intraconfiguracionales $f-f$ (prohibidas eléctricamente pero magnéticamente permitidas) del correspondiente ion metálico.^{135,136}

De hecho, hasta el momento, los niveles más altos de CPL se han conseguido principalmente con ciertos complejos quirales de lantánidos^{127d-e,137} que típicamente exhiben valores absolutos de g_{lum} , $|g_{lum}|$, comprendidos entre 0.05-0.5 (un valor

¹³⁵ (a) Luk, C. K.; Richardson, F. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6666; (b) Richardson, F. S. *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 2806.

¹³⁶ Lunkley, J. L.; Shirotani, D.; Yamanari, K.; Kaizaki, S.; Muller, G. *Inorg Chem.* **2011**, *50*, 12724.

¹³⁷ (a) Muller, G. *Dalton Trans.* **2009**, 9692; (b) Carr, R.; Evans, N. H.; Parker, D. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7673; (c) Heffern, M. C.; Matosziuk, L. M.; Meade, T. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4496.

excepcionalmente alto de 1.38 ha sido descrito para un complejo de Eu(III).¹³⁸ Sin embargo, estos compuestos presentan rendimientos cuánticos de fluorescencia, ϕ , muy pequeños, debido a la naturaleza prohibida de las transiciones energéticas involucradas de la emisión. Este hecho hace difícil su uso en el desarrollo de ciertas aplicaciones basadas en CPL, como podría ser el desarrollo de láseres de colorante CPL. Estos mismos argumentos pueden ser aplicados a la espectroscopía CD, donde normalmente es más fácil observar CD en las débiles transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de las cetonas quirales, que en las transiciones permitidas más intensas $\pi \rightarrow \pi^*$, involucradas en la mayoría de los colorantes orgánicos de alta eficiencia.

Como resultado de lo anteriormente comentado acerca de la influencia de la naturaleza de una transición energética en su capacidad para producir CPL, la mayoría de las moléculas orgánicas luminiscentes presentan valores de g_{lum} por debajo de 10^{-2} . No obstante, algunas moléculas orgánicas pueden proporcionar valores considerables de CPL ($|g_{lum}|$ entre 10^{-3} y 10^{-1}) cuando se encuentran organizadas formando estructuras helicoidales quiralmente resueltas (p.e., en ciertos polímeros moleculares y supramoleculares quirales).¹³⁹ En esta línea, algunos cristales líquidos colestéricos poliméricos (CLCPs) súper-organizados quiralmente pueden exhibir valores de g_{lum} impresionantes (p.e., un valor de $|g_{lum}| \sim 1.6$ ha sido descrito para un diodo emisor de luz orgánico (OLED) basado en el uso de un CLCP.¹⁴⁰ Desgraciadamente, la organización jerárquica del sistema emisor (p.e., mediante agregación) suele tener un efecto negativo en la eficiencia de la emisión, especialmente cuando el fenómeno responsable de la emisión es la fluorescencia.

Sin embargo, los colorantes orgánicos son muy valiosos en fotónica, principalmente por los siguientes factores:

- (1) altos rendimientos cuánticos de emisión,

¹³⁸ Lunkley, J. L.; Shirotani, D.; Yamanari, K.; Kaizaki, S.; Muller, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13814.

¹³⁹ (a) Yang, Y.; Correa da Costa, R.; Smilgies, D.-M.; Campbell, A.-J.; Fuchter, M. J. *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 2624; (b) Watanabe, K.; Suda, K.; Akagi, K. *J. Mat. Chem. C* **2013**, *1*, 2797; (c) Inouye, M.; Hayashi, K.; Yonenaga, Y.; Itou, Y.; Fujimoto, K.; Uchida, T.; Iwamura, M.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14392; (d) Nagata, Y.; Takagi, K.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9858; (e) San Jose, B. A.; Yan, J.; Akagi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10641; (f) Shiraki, T.; Tsuchiya, Y.; Noguchi, T.; Tamaru, S.-I.; Suzuki, N.; Taguchi, M.; Fujiki, M.; Shinkai, S. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 218; (g) Ng, J. C. Y.; Liu, J.; Su, H.; Hong, Y.; Li, H.; Lam, J. W. Y.; Wong, K. S.; Tang, B. Z. *J. Mat. Chem. C* **2014**, *2*, 78-83; (h) Kumar, J.; T. Nakashima, T.; Tsumatori, H.; Kawai, T. *Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 316.

¹⁴⁰ Jeong, S. M.; Ohtsuka, Y.; Ha, N. Y.; Takanishi, Y.; Ishikawa, K.; Takezoe, H.; Nichimura, S.; Suzuki, G. *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90*, 211106.

- (2) emisión modulable mediante la derivatización química del cromóforo (accesible en la mayoría de los cromóforos orgánicos más estudiados),
- (3) emisión de banda ancha que permite seleccionar diferentes longitudes de onda de emisión dentro de un amplio rango y
- (4) facilidad para la fabricación de ciertos materiales fotónicos (p.e., dispositivos ultrafinos).

Las ventajas anteriores hacen que el desarrollo de colorantes orgánicos con actividad CPL eficiente sea un objetivo de gran interés en fotónica.

Hasta el momento, la mayor aplicación del fenómeno CPL ha sido en el desarrollo de sondas y sensores enantioselectivos, en algunos casos enfocados a objetivos biológicos y basados en el uso de complejos quirales de lantánido(III).^{127d,136,141} Esto es así, porque dicha aplicación analítica no requiere tanto del uso de emisiones intensas, pero si circularmente resueltas. Sin embargo, el desarrollo de materiales CPL altamente fluorescentes basados en moléculas orgánicas sencillas posibilitaría el desarrollo de ciertas aplicaciones basadas en CPL que, hasta el momento, no han podido abordarse. Entre ellas destaca el desarrollo de la microscopía confocal CPL, que es un desafío tecnológico de primera magnitud, debido al tremendo impacto que dicha tecnología de imagen de alta resolución tendría en biomedicina, debido a la omnipresencia de la quiralidad en los procesos biológicos.^{139a,142} Sin embargo, esta interesante aplicación requiere todavía del mejor desarrollo de dichos microscopios, y de baterías de colorantes CPL que puedan ser utilizados en medios biológicos. En relación con esto último, el desarrollo de láseres de colorante CPL,¹⁴³ que permitan una emisión láser eficiente, estable y modulable en una amplia zona del espectro electromagnético, debería ser un objetivo prioritario en investigación, debido a su potencial aplicación en diferentes campos, como el estudio de los procesos biológicos que involucran productos quirales,¹⁴⁴

¹⁴¹ (a) Seitz, M.; Moore, E. G.; Ingram, A. J.; Muller, G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15468; (b) Okutani, K.; Nozaki, K.; Iwamura, M. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 5527; (c) Carr, R.; Puckrin, R.; McMahon, B. K.; Pal, R.; Parker, D.; Palsson, L.-O. *Methods Appl. Floresc.* **2014**, *2*, 024007 (7 pp.).

¹⁴² Tsumatori, H.; Harada, T.; Yuasa, J.; Hasegawa, Y.; Kawai, T. *Appl. Phys. Express* **2011**, *4*, 011601.

¹⁴³ (a) Furumi, S.; *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 394; (b) Topf, R. D.; McCall, M. W. *Phys. Rev. A* **2014**, *90*, 053824.

¹⁴⁴ (a) Jorissen, A.; Cerf, C. *Orig. Life Evol. Biosph.*, **2002**, *32*, 129-142; (b) Pavlov, V. A.; Klabunovski, E. I. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 93.

la inducción asimétrica eficiente en reacciones fotoquímicas,¹⁴⁵ o el control de morfologías quirales en nanoestructuras.¹⁴⁶

II.1.2. Fluoróforos orgánicos CPL basados en moléculas orgánicas simples (CPL-MOSs)

De lo expuesto en el apartado anterior resulta evidente que el desarrollo de fluoróforos capaces de exhibir CPL de manera eficiente, es decir, con altos valores de g_{lum} y altos rendimientos cuánticos de fluorescencia, es un objetivo interesante dentro del campo de la fotónica. En este grupo, destacarían las moléculas orgánicas simples (CPL-MOSs; *i.e.*, no poliméricas y no agregadas), debido a la combinación de varias propiedades de interés derivadas de su naturaleza orgánica, su pequeño tamaño y su capacidad no agregativa:

- (1) Buena solubilidad en diferentes medios, que reduce la posibilidad de desactivación de la emisión fluorescente por agregación.
- (2) Tamaño apropiado para el desarrollo de ciertas aplicaciones (p.e., en sondas biológicas, donde el tamaño es fundamental para los procesos de difusión a través de las membranas de células y orgánulos), o procesos de fabricación de materiales específicos (como son los basados en la inclusión de colorantes en matrices sólidas).
- (3) Ausencia de metales de transición, permitiendo aplicaciones donde la estabilidad y toxicidad ambiental son cruciales.

Sin embargo, este objetivo no es sencillo. Desgraciadamente, las CPL-MOSs son escasas y normalmente exhiben niveles de CPL bajos con valores típicos de $|g_{lum}|$ comprendidos entre 10^{-5} y 10^{-2} , como se ha comentado anteriormente. Por otro lado, hasta el momento no se han descrito CPL-MOSs con rendimientos cuánticos de fluorescencia superiores al 88% que, a la vez, exhiban valores de $|g_{lum}|$ superiores a $3 \cdot 10^{-3}$ (*vide infra*). Estos valores podrían conseguirse a través de nuevos diseños estructurales que permitan soslayar los límites condicionados por la naturaleza de las transiciones energéticas más comunes involucradas en las moléculas orgánicas y que debieran ir

¹⁴⁵ (a) Pagni, R. M.; Compton, R. N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 203; (b) Cave, R. J. *Science* **2009**, 323, 1435; (c) Meinert, C.; Hoffmann, S. V.; Cassam-Chenaï, P.; Evans, A. C.; Giri, C.; Nahon, L.; Meierhenrich, U. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 210.

¹⁴⁶ Yeom, J.; Yeom, B.; Chan, H.; Smith, K. W.; Dominguez-Medina, S.; Bahng, J. H.; Zhao, G.; Chang, W.-S.; Chang, S.-J.; Chuvilin, A.; Melnikau, D.; Rogach, A. L.; Zhang, P.; Link, S.; Král, P.; Kotov, N. A. *Nature Mat.* **2015**, 14, 66.

dirigidos a conseguir un mayor carácter helicoidal (quiralidad axial o simetría C_2) en las estructura de dichas moléculas. A continuación se exponen los diseños estructurales descritos hasta el momento como más exitosos para la consecución de CPL-MOSs.

II.1.2.1. CPL-MOSs basadas en cromóforo carbonilo perturbado quiralmente

El primer ejemplo de una CPL-MOS fue la (+)-trans- β -hidrindanona (**a** en la Figura 57), descrita por Emeis y Oosterhoff en 1967.¹⁴⁷ Esta cetona bicíclica quiral exhibe CPL en el ultravioleta (UV) por fluorescencia ($g_{lum} = 3.5 \cdot 10^{-2}$ a 361 nm en disolución de isooctano), tras excitar el cromóforo carbonilo con luz UV a 313 nm. Hay que tener en cuenta que, aunque el cromóforo carbonilo es inherentemente aquiral, sus transiciones electrónicas son perturbadas quiralmente por la estructura quiral donde se encuentra localizado.¹⁴⁸ A partir de este primer ejemplo se han descrito otras muchas cetonas quirales, que exhiben CPL por fluorescencia del grupo carbonilo, entre las que destacan las cetonas policíclicas, conformacionalmente restringidas y basadas en 2-norbornanona, como (1*R*)-alcanfor (**b** en la Figura 57), la (1*R*)-fencona (**c** en la Figura 57), la (1*R*)-canfenilona (**d** en la Figura 57) o (1*R*)-canforquinona (**e** en la Figura 57).¹⁴⁹

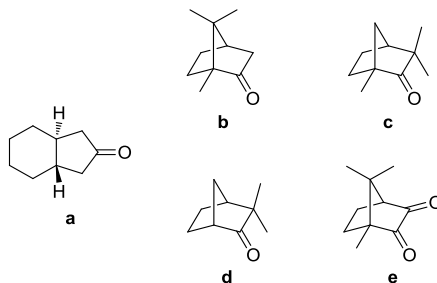


Figura 57. Algunas CPL-MOSs basadas en cromóforo carbonilo perturbado quiralmente.

En todos estos casos, los valores de g_{lum} alcanzados son similarmente pequeños (entre 10^{-3} - 10^{-2}), teniendo lugar las correspondientes emisiones con bajos rendimientos cuánticos

¹⁴⁷ Emeis, C. A.; Oosterhoff, L. J. *Chem. Phys. Lett.* **1967**, *1*, 129.

¹⁴⁸ (a) Nógrádi, M. en *Stereochemistry. Basic Concepts and Applications*. Pergamon Press, Oxford, **1981**; (b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. in *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, New York, **1994**.

¹⁴⁹ (a) Dekkers, H. P. J. M.; Closs, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2210.; (b) Steinberg, N.; Gafni, A.; Steinberg, I. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1636.; (c) Schippers, P. H.; Deckkers, H. P. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 145; (d) Schippers, P. H.; van der Ploeg, J. P. M.; Dekkers, H. P. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 84.

de fluorescencia, (típicamente en torno a $10^{-1}\%$ y $10^{-3}\%$), debido a la naturaleza prohibida de las transiciones involucradas (centradas en el carbonilo; $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi^* \rightarrow n$).

Dekkers fue el primer autor en utilizar la fluorescencia circularmente polarizada de las cetonas quirales como herramienta espectroscópica para obtener información sobre la estructura quiral del estado excitado emisor responsable de dicha fluorescencia. De esta manera, descubrió la posibilidad de interacciones específicas entre el grupo carbonilo y el doble enlace carbono-carbono en el estado excitado emisor de ciertas β,γ -enonas policíclicas quirales (p.e., **a** y **b** en la Figura 58).^{149d} Esta interacción del carbonilo con el grupo eno en el estado excitado (cromóforo acoplado dinámicamente) lo convierte en inherentemente quiral pero solo a nivel de estado excitado, lo que potencia la polarización circular de la emisión. Resulta interesante que estos primeros datos sobre estructuras quirales en estados excitados fueron apoyados posteriormente mediante cálculos computacionales.¹⁵⁰

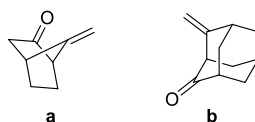


Figura 58. Ejemplos de CPL-MOSs basadas en acoplamiento dinámico del cromóforo carbonilo en estructuras quirales.

La fosforescencia circularmente polarizada también ha sido detectada en cetonas quirales. Gafni, fue el primer autor capaz de medir el nivel de fosforescencia circularmente polarizada de canforquinona (**e** en la Figura 57), excitando en disolución sus cromóforos carbonilo en diferentes condiciones.^{149b} Curiosamente, el nivel de la polarización circular de dicha fosforescencia fue mucho más pequeño (en un orden de magnitud) que el alcanzado mediante fluorescencia en condiciones similares, lo que vino a demostrar que las estructuras de los correspondientes estados emisores involucrados en ambos fenómenos (triplete vs. singlete, respectivamente) eran significativamente diferentes.

II.1.2.2. CPL-MOSs basadas en cromóforos helicénicos

Los helicenos son cromóforos interesantes para el desarrollo de CPL-MOSs debido a su quiralidad helicoidal (cromóforos inherentemente quirales) y a su conjugación π -

¹⁵⁰ (a) Pecul, M.; Ruud, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 643.; (b) Longhi, G.; Castiglioni, E.; Abbate, S.; Lebon, F.; Lightner, D. A. *Chirality* **2013**, 25, 589.

extendida, que no solo posibilita altos rendimientos cuánticos de fluorescencia, sino la generación de CPL en la región espectral visible (Vis).

En 2001, Katz estudió la polarización circular de la fluorescencia Vis de un heliceno (**a** en la Figura 59), que ocurría a 440 nm tras irradiar dicho heliceno en disolución diluida ($2 \cdot 10^{-6}$ M) de dodecano a 325 nm, comprobando que dicha polarización era prácticamente nula ($P = 0.02 \pm 0.01$, siendo 0.5 el valor máximo posible (en este caso no se utilizó el factor g_{lum} para cuantificar la magnitud del fenómeno CPL).¹⁵¹ Sin embargo, cuando se aumentaba la concentración por encima de $2 \cdot 10^{-5}$ M aparecía una nueva banda en el espectro de fluorescencia desplazado hacia el rojo, concretamente a 620 nm, cuya intensidad aumentaba al aumentar la concentración, lo que era indicativo de que la emisión a 440 nm era la producida por la correspondiente MOS (**a** en la Figura 59), mientras que la emisión a 660 nm debía ser producida por especies agregadas basadas en dicha MOS. De hecho, sí pudo medirse una polarización circular significativa ($P = 0.39 \pm 0.01$; valor cercano al máximo posible) de dichas especies agregadas a 660 nm, probablemente debida a la auto-organización quiral de las moléculas en dichos agregados en estructuras helicoidales quiralmente inducidas.

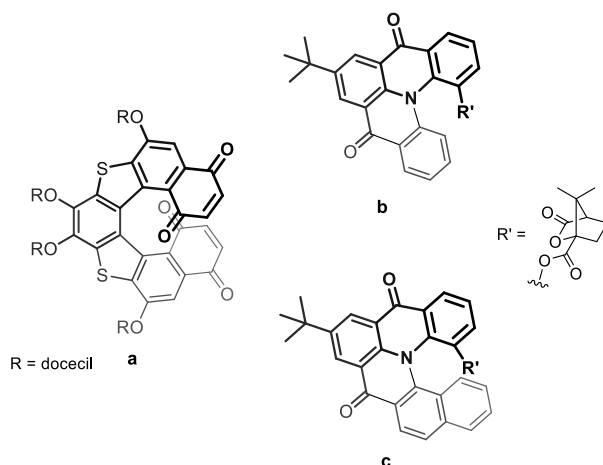


Figura 59. Primeras CPL-MOSs basadas en cromóforo helicénico.

En 2003, Venkataraman describió la primera fluorescencia circularmente polarizada producida en el Vis por MOSs basadas en helicenos (**b** y **c** en la Figura 59).¹⁵² La unidad básica de heliceno en los compuestos estudiados se obtuvo inicialmente como

¹⁵¹ Phillips, K. E. S.; Katz, T. J.; Jockusch, S.; Lovinger, A. J.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11899.

¹⁵² Field, J. E.; Muller, G.; Riehl, J. P.; Venkataraman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11808.

mezcla racémica que, posteriormente, se resolvió mediante derivatización en forma de (*S*)-canfanatos diastereoméricos.¹⁵² Curiosamente, dichos diastereoisómeros (p.e., (*S,M*)-**b** y (*S,P*)-**b** en el caso de **b**) exhiben CPL complementaria (de signo opuesto) tras irradiar en el Vis una disolución de dichos colorantes en cloroformo ($|g_{lum}| \sim 1 \cdot 10^{-3}$), lo que demuestra la falta de influencia del resto de (*S*)-canfanato en la actividad CPL del cromóforo helicénico (inherentemente quiral).¹⁵² Es decir, en este caso los diastereoisómeros se comportan como si fueran enantiómeros desde el punto de vista del fenómeno CPL, proporcionando actividad quiroóptica complementariamente (de la misma magnitud y opuesta en signo). Estos helicenos (**b** y **c** en la Figura 59) tienen dos características estructurales muy valiosas para el diseño de CPL-MOSs:

- (1) Quiralidad axial
- (2) Grupos funcionales voluminosos que evitan la desactivación de la fluorescencia por agregación, lo cual suele ocurrir en sistemas π -conjugados altamente extendidos.

Los helicenos con quiralidad axial han demostrado ser un diseño estructural muy apreciado para el desarrollo de CPL-MOSs. Tanaka ha explotado satisfactoriamente esta estrategia desde el año 2012,¹⁵³ sintetizando varios helicenos enantioenriquecidos a través de reacciones de cicloadición [2+2+2] de alquinos aquirales, catalizadas enantioselectivamente con catalizadores quirales organometálicos. Como ejemplo, los helicenos **a** y **b** mostrados en la Figura 60 exhibieron valores muy buenos de fluorescencia circularmente polarizada en el Vis, tras irradiar disoluciones diluidas de dichas moléculas en cloroformo con luz UV (g_{lum} ca. $-3 \cdot 10^{-2}$).^{153a} Resulta de gran interés la significativamente mayor actividad CPL, descrita por el mismo grupo, para azahelicenos dobles, en forma de **S**, en comparación con helicenos sencillos análogos.^{153b} Por ejemplo, tras irradiación UV en disolución de cloroformo, el compuesto en forma de **S** representado en la Figura 60 como **c** presenta fluorescencia circularmente polarizada con $g_{lum} = +1.1 \cdot 10^{-2}$ a 454 nm, mientras que el heliceno más sencillo relacionado con él (**d** en la Figura 60) lo hace con $g_{lum} < 1 \cdot 10^{-3}$ (límite observable para los autores) a 467 nm.^{153b}

En 2012, Shinokubo obtuvo el azaheliceno **e** de la Figura 60, y su correspondiente enantiómero, por oxidación de 2-aminoantraceno seguida de resolución óptica mediante

¹⁵³ (a) Sawada, Y.; Furumi, S.; Takai, A.; Takeuchi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080; (b) Nakamura, K.; Furumi, S.; Takeuchi, M.; Shibuya, T.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555.

HPLC quiral.¹⁵⁴ Ambos enantiómeros exhibieron, en disolución de diclorometano, fluorescencia circularmente polarizada complementaria en el Vis ($|g_{lum}| = 3 \cdot 10^{-3}$ tras irradiación a 400 nm).¹⁵⁴ Siguiendo una estrategia sintética parecida, Nozaki ha desarrollado el silaheliceno **f** de la Figura 60 y su correspondiente enantiómero, que muestran en disolución de diclorometano fluorescencia circularmente polarizada complementaria en el Vis tras irradiación con luz UV ($|g_{lum}| = 3.5 \cdot 10^{-3}$).¹⁵⁵ Estos silahelicenos se prepararon mediante la doble ciclación intramolecular catalizada por platino de un diino aquiral precursor, seguida de la resolución de la mezcla racémica así obtenida mediante HPLC quiral.¹⁵⁵

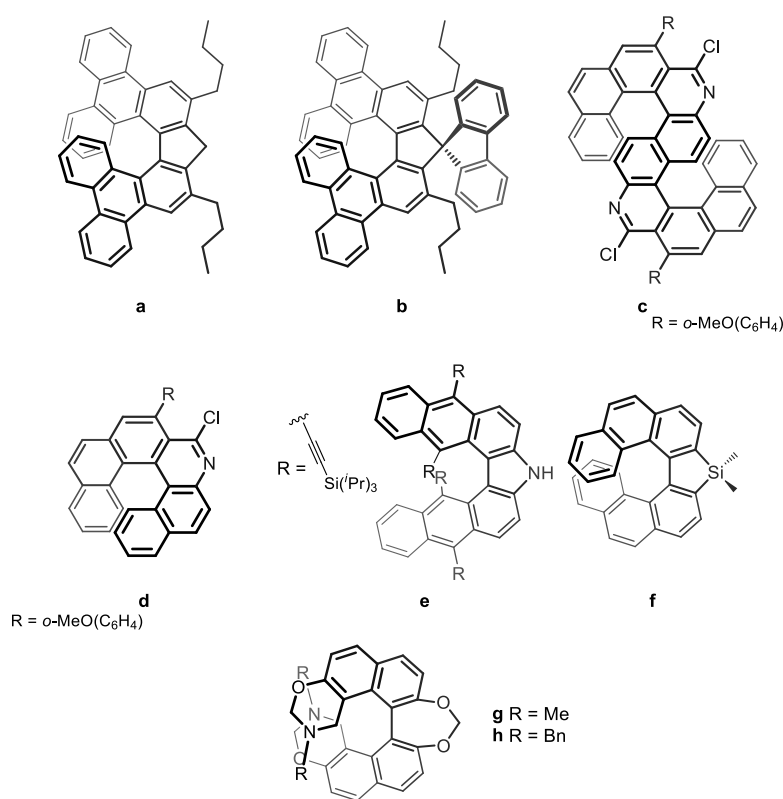


Figura 60. Ejemplos adicionales de CPL-MOSs basadas en cromóforo helicénico.

En la misma línea, Muller ha descrito recientemente los compuestos **g** y **h** de la Figura 60, y sus correspondientes enantiómeros, observando que cada pareja

¹⁵⁴ Goto, K.; Yamaguchi, R.; Hiroto, S.; Ueno, H.; Kawai, T.; Shinokubo, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10333.

¹⁵⁵ Oyama, H.; Nakano, K.; Harada, T.; Kuroda, R.; Naito, M.; Nobusawa, K.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2104.

enantiomérica es capaz de producir fluorescencia circularmente polarizada complementaria en el Vis ($|g_{lum}| \sim 1 \cdot 10^{-3}$ a aproximadamente 430 nm) tras excitar a 357 nm disoluciones diluidas ($1 \cdot 10^{-3}$ M) de dichos compuestos en acetonitrilo.¹⁵⁶ Estas MOSs helicénicas desarrolladas por Muller se obtienen a partir del correspondiente 7,7'-dihidroxiBINOL enantiopuro que, a su vez, es obtenido previamente como mezcla racémica que se resuelve posteriormente por precipitación diferencial de los correspondientes complejos diastereoméricos formados por adición de (*S*)-prolina.¹⁵⁶

Desgraciadamente, los rendimientos cuánticos de fluorescencia de las CPL-MOSs basadas en heliceno son moderados en el mejor de los casos (p.e., 32% para **a**, 36% para **e** o 23% para **f**, en la Figura 60, en las correspondientes condiciones de disolución), probablemente debido a la distorsión que experimenta el sistema π -conjugado de estos cromóforos que, por otro lado, es fundamental para generar su quiralidad axial (cromóforos inherentemente quirales) y, por tanto, su actividad quiroóptica.

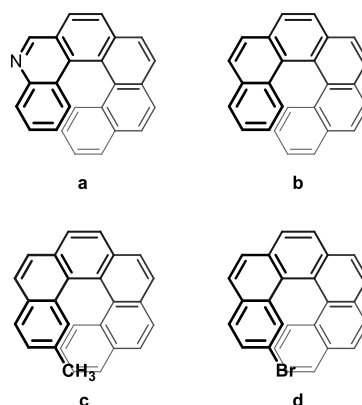


Figura 61. Algunas variaciones estructurales que afectan a la magnitud CPL en helicenos.

En cuanto al interés de poder controlar el comportamiento CPL en MOSs mediante el control de factores estructurales clave, recientemente Abbate ha intentado racionalizar el comportamiento de cuatro helicenos estructuralmente relacionados (Figura 61), mediante un interesante estudio teórico basado en cálculos DFT.¹⁵⁷ En todos los casos, el sentido de la polarización circular preferente está relacionado con la configuración quiral del heliceno (negativo para los enantiómeros *P*, positivo para los enantiómeros *M*),

¹⁵⁶ Shyam Sundar, M.; Talele, H. R.; Mande, H. M.; Bedekar, A. V.; Tovar, R. C.; Muller, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1760.

¹⁵⁷ Abbate, S.; Longhi, G.; Lebon, F.; Castiglione, E.; Superchi, S.; Pisani, L.; Fontana, F.; Torricelli, F.; Coronna, T.; Villani, C.; Sabia, R.; Tommasini, M.; Lucotti, A.; Mendola, D.; Mele, A.; Lightner, D. A. *J. Phys. Chem. C* **2014**, 118, 1682.

mientras que los diferentes patrones de sustitución causan un efecto notable en el nivel de polarización, siendo mayor para el compuesto **a** mostrado en la Figura 61, y menor para el compuesto **d** análogo mostrado en la misma figura (los autores no describieron los correspondientes valores de g_{lum}).¹⁵⁷

En resumen, los diseños helicoidales basados en el empleo de cromóforos helicénicos han permitido obtener valores altos de $|g_{lum}|$ (hasta $\sim 3 \cdot 10^{-2}$), aunque con bajos rendimientos cuánticos de fluorescencia (hasta 39% en el mejor de los casos). Sin embargo, la preparación de estos compuestos en forma enantiopura es bastante compleja, requiriéndose rutas sintéticas complicadas que involucran procesos de catálisis asimétrica o de resolución quiral, por lo que los rendimientos globales suelen ser extraordinariamente bajos, lo que hace que estas CPL-MOSs sean poco sostenibles desde el punto de vista económico y medioambiental para el desarrollo de aplicaciones basadas en CPL.

II.1.2.3. CPL-MOSs basadas en cromóforo biarilo

Los biarilos unifican en su estructura dos factores clave interesantes para el desarrollo de CPL-MOSs: quiralidad axial y cromóforos π -conjugados no distorsionados de alta eficiencia en absorción y emisión de luz. Fujiki e Imai han estudiado exhaustivamente la actividad CPL en este tipo de moléculas (p.e., **a-h** en la Figura 62),¹⁵⁸ encontrando, entre otros interesantes hallazgos que, para la misma configuración del eje quiral, la magnitud y el sentido preferente de la polarización circular de la fluorescencia de estos compuestos, en disolución de cloroformo, pueden ser controlados cambiando el ángulo diedro del biarilo (p.e., CPL de signo opuesto en los compuestos **a** y **b** de la Figura 62),^{158c} la tipología de los grupos funcionales (p.e., el compuesto **c** en la Figura 62 es activo en CPL, mientras que el compuesto **d** no es fluorescente),^{158e} las posiciones de unión entre arilos que definen el eje axial (p.e., el compuesto **f** de la Figura 62 es activo en CPL, mientras que el compuesto **g** no lo es),^{158h} o la extensión de la conjugación π en el

¹⁵⁸ (a) Kinuta, T.; Sato, T.; Nakano, Y.; Harada, T.; Tajima, N.; Fujiki, M.; Kuroda, R.; Matsubara, Y.; Imai, Y. *Photochem. Photobiol., A: Chem.* **2011**, *220*, 134; (b) Kinuta, T.; Tajima, N.; Fujiki, M.; Miyazawa, M.; Imai, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4791; (c) Kimoto, T.; Tajima, N.; Fujiki, M.; Imai, Y. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2836; (d) Amako, T.; Kimoto, T.; Tajima, N.; Fujiki, M.; Imai, Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6939; (e) Amako, T.; Kimoto, T.; Tajima, N.; Fujiki, M.; Imai, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2753; (f) Amako, T.; Harada, T.; Suzuki, N.; Mishima, K.; Fujiki, M.; Imai, Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 23508; (g) Nakabayashi, K.; Amako, T.; Tajima, N.; Fujiki, M.; Imai, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13228; (h) Kitayama, Y.; Amako, T.; Suzuki, N.; Fujiki, M.; Imai, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4342; (i) Kitayama, Y.; Nakabayashi, K.; Wakabayashi, T.; Tajima, N.; Fujiki, M.; Imai, Y. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 410.

cromóforo biarilo, (p.e., el compuesto **g** de la Figura 62 no es activo en CPL, mientras que el compuesto **h** sí lo es).^{158h}

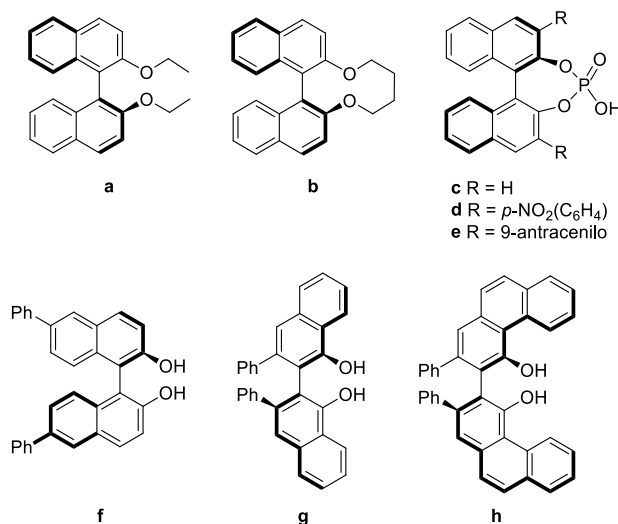


Figura 62. Algunas variaciones estructurales en CPL-MOSs basadas en cromóforo biarilo.

Las CPL-MOSs basadas en cromóforos biarílicos normalmente exhiben fluorescencia circularmente polarizada en el UV, tras la excitación UV de los arenos involucrados en su estructura, exhibiendo valores de $|g_{lum}|$ máximos comprendidos entre $1.0 \cdot 10^{-3}$ - $1.5 \cdot 10^{-4}$, en las cercanías de la longitud de onda de máxima emisión (350-380 nm), y con rendimientos cuánticos de fluorescencia comprendidos entre el 15% y el 25%.¹⁵⁸ No obstante, Fujiki e Imai también han mostrado la posibilidad de obtener CPL en el Vis a partir de biarilos, mediante la construcción de sistemas moleculares de transferencia de energía de excitación (casetes moleculares) basados en biarilo como cromóforo donador. Así, han demostrado que el compuesto **e** de la Figura 62 es capaz de actuar como un casete de transferencia de energía, produciendo CPL en el Vis tras excitar el biarilo con luz UV, actuando el resto de antraceno como cromóforo aceptor ($g_{lum} = +1 \cdot 10^{-4}$ a 422 nm).^{158e}

En conclusión, podemos decir que las MOSs basadas en cromóforos biarilo exhiben valores inferiores de $|g_{lum}|$ cuando se comparan con las basadas en cromóforos helicénicos (hasta $1.5 \cdot 10^{-3}$ vs. $3.2 \cdot 10^{-2}$), siendo similares los valores del rendimiento cuántico de fluorescencia (hasta 36% para helicenos vs. hasta 39% para biarilos).

II.1.2.4. CPL-MOSs basadas en espaciadores con simetría C_2 funcionalizados con cromóforos idénticos

La molécula mostrada en la Figura 63, desarrollada por Kawai en 2007, es la CPL-MOS con mayor rendimiento cuántico de fluorescencia en disolución descrita hasta el momento ($\phi = 88\%$).¹⁵⁹ Esta molécula es un ejemplo de un diseño estructural interesante para conseguir CPL en MOSs, y que consiste en unir dos o más cromóforos aquirales idénticos y altamente eficientes (generalmente con conjugación π extendida; en el ejemplo representado en la Figura 63, dos diimidaz basadas en perileno) a los extremos de un espaciador central con simetría C_2 (en el caso de la Figura 63 un resto 1,1'-binaftilo con quiralidad axial). El compuesto mostrado en la Figura 63 y su correspondiente enantiómero exhiben fluorescencia circularmente polarizada complementaria en el Vis ($|g_{lum}| \sim 3 \cdot 10^{-3}$) tras irradiar con luz Vis disoluciones altamente diluidas ($\sim 10^{-7}$ M) de dichos compuestos en cloroformo. El aumento de la concentración (por encima de $\sim 10^{-4}$ M) mejoró el nivel de CPL ($|g_{lum}|$ hasta $6 \cdot 10^{-3}$) debido a auto-organización por agregación, lo que, a su vez, llevó aparejado una disminución significativa del rendimiento cuántico de fluorescencia.¹⁶⁰

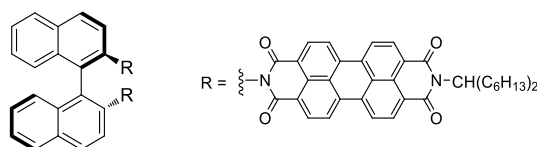


Figura 63. Primera CPL-MOS basada en el uso de un espaciador central con simetría C_2 funcionalizado con cromóforos aquirales de alta eficiencia.

La disposición espacial de los cromóforos juega un papel decisivo en el control del signo de la señal de CPL obtenida de estas MOSs. Así, Mori, Fujiki e Imai han descrito recientemente la inversión en el sentido preferente de la polarización circular de la fluorescencia de las moléculas **a** y **b** de la Figura 64 ($g_{lum} = +9.4 \cdot 10^{-3}$ a 410 nm y $-3.9 \cdot 10^{-3}$ a 375 nm, respectivamente, en disolución de cloroformo 10^{-3} M); inversión que ha sido explicada en función de la distinta disposición espacial de los cromóforos naftaleno involucrados en el fenómeno fluorescente.¹⁶¹ Desgraciadamente, los rendimientos cuánticos de fluorescencia de estas CPL-MOSs resultaron ser extremadamente bajos ($\phi \sim 2\%$).

¹⁵⁹ Kawai, T.; Kawamura, K.; Tsumatori, H.; Ishikawa, M.; Naito, M.; Fujiki, M.; Nakashima, T. *Chem. Phys. Chem.* **2007**, *8*, 1465.

¹⁶⁰ Tsumatori, H.; Nakashima, T.; Kawai, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2362.

¹⁶¹ Amako, T.; Nakabayashi, K.; Mori, T.; Inoue, Y.; Fujiki, M.; Imai, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12836.

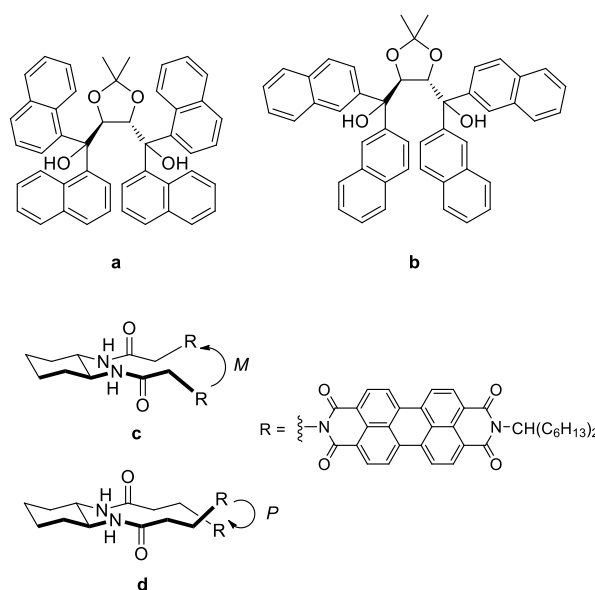


Figura 64. Algunas variaciones estructurales en CPL-MOSs que afectan al sentido preferente de la polarización circular.

En la misma línea, Nakashima y Kawai han descrito dos CPL-MOSs relacionadas y basadas en un mismo espaciador de simetría C_2 (**c** y **d** en la Figura 64), que muestran fluorescencia circularmente polarizada en el Vis con valores similares de $|g_{lum}|$ ($\sim 6 \cdot 10^{-3}$ a aproximadamente 540 nm), tras excitar sus cromóforos perilénicos con luz Vis en disolución diluida de cloroformo (10^{-5} M).¹⁶² Sin embargo, los signos de los correspondientes valores de g_{lum} son opuestos, positivo para **c** y negativo para **d**. Este hecho ha sido explicado por los autores en base a la distinta quiralidad axial (*M* vs. *P*) para las conformaciones preferentes de ambas CPL-MOSs.¹⁶² Resulta interesante señalar que los rendimientos cuánticos de fluorescencia de estas CPL-MOSs desarrolladas por Nakashima y Kawai fueron bastante altos (67% para **c** y 55% para **d**; ver la Figura 64) debido a las buenas propiedades fotofísicas de los cromóforos en los que se basan dichas MOSs.

Como se ha mencionado en el apartado II.1.1, el desarrollo de sensores basados en CPL es un campo prometedor para CPL-MOSs. Respecto a este tema, Maeda ha descrito el compuesto **a** de la Figura 65 como el primer ejemplo de MOS capaz de exhibir una señal de respuesta en términos de CPL frente a un estímulo químico externo.¹⁶³ Así, esta

¹⁶² Kumar, J.; Nakashima, T.; Tsumatori, H.; Mori, M.; Naito, M.; Kawai, T. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14090.

¹⁶³ Maeda, H.; Bando, Y.; Shimomura, K.; Yamada, I.; Naito, M.; Nobusawa, K.; Tsumatori, H.; Kawai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9266.

molécula es inactiva en CPL, pero es capaz de producir CPL en presencia de exceso de anión cloruro en disolución diluida (10^{-5} M) de diclorometano ($g_{lum} = +2 \cdot 10^{-3}$ a aproximadamente 540 nm, tras irradiación en el punto isobéptico del espectro de absorción UV-Vis).¹⁶³ La señal CPL así obtenida se atribuye a un cambio conformacional clave en **a** causado por complejación al mencionado anión (ver en la Figura 65).

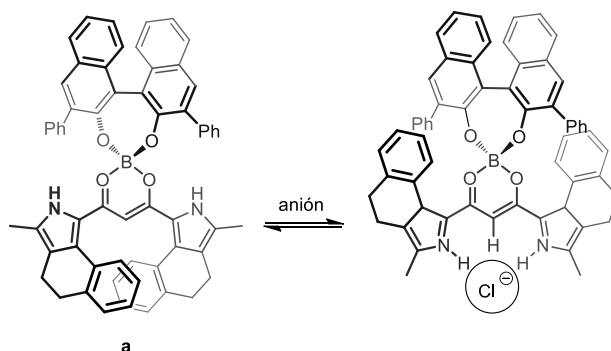


Figura 65. Primer ejemplo de respuesta CPL mediada por un estímulo químico en MOSs.

Continuando en esta línea, Maeda ha descrito posteriormente estructuras similares a la molécula **a** de la Figura 65, pero aquirales, que pueden producir señales de CPL por unión a aniones quirales (aniones de D- y L-fenilalanina), lo que constituye el primer ejemplo de detección de moléculas quirales biológicas mediante sensores CPL basados en MOSs.¹⁶⁴

II.1.2.5. CPL-MOSs basadas en otros diseños

Los mejores rendimientos cuánticos de fluorescencia descritos hasta la fecha para CPL-MOSs se obtienen de diseños basados en moléculas de simetría C_2 que poseen varias unidades idénticas de cromóforo π -conjugado de alta eficiencia de absorción y emisión (ϕ hasta 88% para la molécula representada en la Figura 63). Además, en la mayoría de los casos, este diseño estructural permite la preparación de CPL-MOSs a través de rutas sintéticas muy sencillas, siendo posible también controlar el signo y la magnitud de la señal CPL a través de cambios estructurales sencillos. Sin embargo, intentos de obtener valores más altos de g_{lum} en estas CPL-MOSs suelen estar asociados, hasta la fecha, a pérdidas notables en la eficiencia de la fluorescencia (p.e., ver el caso de las moléculas **a** y **b** de la Figura 64).

¹⁶⁴ Maeda, H.; Shirai, T.; Bando, Y.; Takaishi, K.; Uchiyama, M.; Muranaka, A.; Kawai, T.; Naito, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6006.

El empleo de cromóforos π -conjugados con altas eficiencias de absorción y emisión resulta, por tanto, clave en el desarrollo de CPL-MOSs basadas en fluorescencia. Para conseguir esto, es fundamental que el cromóforo π -conjugado no se encuentre distorsionado, como ocurre en el caso de los helicenos, lo que hace que se requieran diseños estructurales que permitan perturbar quiralmente al mencionado cromóforo π -conjugado plano, inherentemente aquiral, sin producir su distorsión. El objetivo de estos diseños es obtener valores altos de CPL manteniendo a la vez altas eficiencias de fluorescencia.

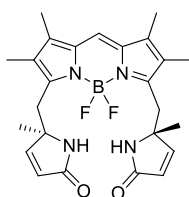


Figura 66. Primera CPL-MOS basada en un cromóforo π -conjugado, aquiral y de alta eficiencia de emisión, perturbado quiralmente mediante un diseño estructural quiral con alto carácter helicoidal.

Este es el caso de la CPL-MOS desarrollada por Gossauer en 1997 (Figura 66)¹⁶⁵ sobre la base del empleo de un cromóforo BODIPY (*borondipyrromethene*), de reconocida alta eficiencia en fluorescencia.¹⁶⁶ El diseño de Gossauer (Figura 66) implica la formación de un estructura quiral de simetría C_2 y alto carácter helicoidal, conseguida mediante la funcionalización del heterociclo central del BODIPY con dos unidades idénticas de un urobilinoide (dihidropirrolona) quiral. La probada existencia de sendos enlaces F-H entre los átomos de flúor del BODIPY y los protones amídicos de los restos basados en urobilina es el factor responsable del mencionado carácter helicoidal en esta molécula, que es capaz de exhibir fluorescencia circularmente polarizada en el Vis (g_{lum} ca. $+1 \cdot 10^{-3}$ a aproximadamente 546 nm), tras excitar los cromóforos urobilinoideos (irradiación a 366 nm).¹⁶⁵ Por tanto, la actividad CPL de este BODIPY quiral es resultado de un proceso de transferencia de energía, donde las dihidropirrolonas actúan como cromóforos donadores y el cromóforo BODIPY como aceptor. La eficiencia fluorescente de este compuesto fue significativamente alta (48%), como era de esperar al utilizar un cromóforo emisor altamente eficiente como es el BODIPY.¹⁶⁵

¹⁶⁵ Gossauer, A.; Fehr, F.; Nydegger, F.; Stöckli-Evans, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1599.

¹⁶⁶ P.e., ver: (a) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 4891; (b) (a) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184; (c) Arbeloa, F. L.; Bañuelos, J.; Martínez, V. Arbeloa, T.; López-Arbeloa, I. *Trends. Phys. Chem.* **2008**, *13*, 101; (d) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.

En la misma línea, Morisaki y Chujo han desarrollado interesantes CPL-MOSs basadas en [2.2]paraciclofanos con simetría D_2 (p.e., **a** y **b** en la Figura 67).¹⁶⁷ En particular, el elegante diseño de la molécula **b** de la Figura 67, resulta altamente interesante para conseguir CPL. Esta molécula en forma de lazo proporciona fluorescencia circularmente polarizada en el Vis con buenos valores de g_{lum} , y alto rendimiento cuántico de fluorescencia ($g_{lum} = +1.3 \cdot 10^{-2}$ a aproximadamente 450 nm; $\phi = 41\%$), tras irradiación a 315 nm en disolución de cloroformo 10^{-6} M (el enantiómero muestra comportamiento CPL complementario).^{167a} Resulta interesante resaltar que el valor de $|g_{lum}|$ exhibido por esta CPL-MOS paraciclofánica, a pesar de la distorsión del cromóforo π -conjugado en la que se basa, es diez veces mayor que el exhibido por su precursor, mostrado como **a** en la Figura 67 ($g_{lum} = -1.4 \cdot 10^{-3}$ a aproximadamente 420 nm, tras excitación a 300 nm en las mismas condiciones).^{167b}

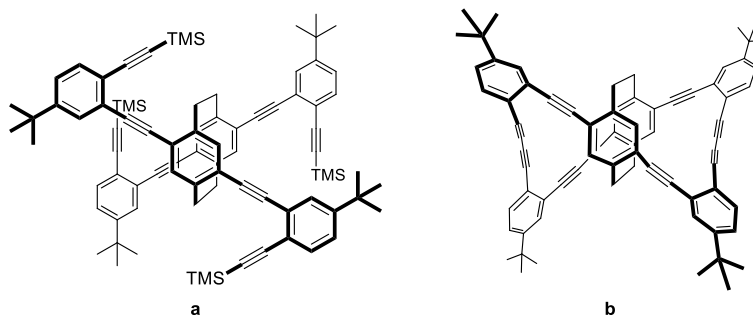


Figura 67. Diseños recientes de CPL-MOSs basados en cromóforos π -conjugados inherentemente quirales de simetría D_2 y conjugación extendida.

El buen comportamiento CPL de la molécula **b** de la Figura 67, se debe a su peculiar estructura que, aunque incorpora un cromóforo π -conjugado altamente extendido en forma de lazo quiral y, por tanto, distorsionado (inherentemente quiral) como ocurre en el caso de los helicenos, permite una deslocalización electrónica adicional a través del espacio mediante el solapamiento de las nubes π de los arilos que conforman su núcleo ciclofánico (deslocalización *criss-cross*), que compensa la pérdida de eficiencia por la mencionada distorsión del plano de conjugación π del cromóforo.^{167a} Estas CPL-MOSs (**a** y **b** en la Figura 67) se preparan a partir de un precursor clave [2.2]paraciclofánico, quiral y enantiopuro, obtenido previamente como mezcla racémica que es posteriormente resuelta mediante la preparación de diastereoisómeros basados en (*S*)-canfanato, que son separados por cromatografía de elución,¹⁶⁷ lo que los hace poco sostenibles desde el punto de vista sintético.

¹⁶⁷ (a) Morisaki, Y.; Gon, M.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Chujo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3350; (b) Gon, M.; Morisaki, Y.; Chujo, Y. *J. Mat. Chem. C* **2015**, *3*, 521.



II.2. Objetivos

Los antecedentes expuestos en el apartado anterior muestran la dificultad de desarrollar fluoróforos basados en moléculas orgánicas simples (pequeñas y no agregadas; MOS) capaces de exhibir emisión de luz circularmente polarizada (CPL) en disolución, así como el elevado interés tecnológico que tendrían dichos compuestos. También se ha puesto de manifiesto que la exploración de nuevos diseños estructurales para dichas moléculas, potenciando su carácter helicoidal (p.e., a través del empleo de ejes quirales), a la vez que se involucran cromóforos de alto rendimiento emisivo, podría mejorar la eficiencia en CPL de dichas moléculas. Sin embargo, la obtención de muchos de los fluoróforos orgánicos con actividad CPL desarrollados hasta ahora involucran procesos caros en sus síntesis (p.e., de síntesis asimétrica o de resolución de mezclas racémicas), lo que disminuye su atractivo en el desarrollo de futuros materiales fotónicos para aplicaciones tecnológicas avanzadas basadas en CPL.

Por tanto, el **objetivo general** de este capítulo es el **desarrollo de fluoróforos orgánicos sostenibles para la emisión eficiente de luz circularmente polarizada en disolución**.

El diseño estructural elegido para este fin se basará en las siguientes premisas: En primer lugar, **utilizar cromóforos BODIPY**, por su alta capacidad fluorescente en distintos disolventes, por su conocida rica química, que permite su funcionalización selectiva en diferentes posiciones y, por tanto, la modulación selectiva de sus propiedades fotofísicas, y por su buena accesibilidad sintética o comercial.

En segundo lugar, perturbar quiralmente dicho cromóforo π -conjugado sin distorsionar su planaridad, mediante su **adecuada funcionalización con restos quirales sostenibles** económicamente. Esta funcionalización deberá realizarse de forma sencilla para conseguir que el compuesto final sea lo más económico posible.

En tercer lugar, conseguir **estructuras quirales con simetría C_2** , de alto carácter helicoidal, para obtener valores de polarización circular lo más elevados posible.

Para conseguir el objetivo general propuesto en este capítulo, se seguirá la siguiente **metodología**, con tres etapas fundamentales:

1) **Síntesis de MOSs basadas en BODIPY quiral con simetría C_2** .

Para ello se tomará como base el diseño de BODIPYs quirales empleado previamente por Gossauer (ver en la Figura 66), pero aplicando dos variaciones fundamentales para nuestro objetivo, en lo que respecta a los restos quirales: (1) que posean alta capacidad estereodiferenciadora (y, por tanto, mayor capacidad de

perturbación quiral) y alta sostenibilidad sintética y (2) que estén basados en alcohol o amina, con el objeto de que puedan ser anclados fácilmente a las posiciones 3 y 5 del esqueleto de BODIPY (posiciones contiguas a los átomos de nitrógeno) mediante reacciones de S_NAr de halógeno en 3,5-dihaloBODIPYs (BODIPYs de conocido acceso sintético y conocida reactividad química en reacciones de S_NAr), sin implicar reacciones más complejas de formación de enlace C-C.

Los ligandos derivados de alcanfor y basados en alcohol y/o amina desarrollados en el capítulo anterior son idóneos para el desarrollo sintético del nuevo diseño estructural propuesto y, por tanto, serán empleados en esta etapa.

2) *Estudio del carácter helicoidal mediante espectroscopía de dicroísmo circular.*

Puesto que la espectroscopía de dicroísmo circular (CD) resulta idónea para conocer el carácter helicoidal quiral en sistemas capaces de absorber radiación electromagnética en disolución (ver el apartado II.1.1) y, a la vez, el carácter helicoidal está muy relacionado con la actividad CPL, se usará esta técnica para evaluar dicho carácter en los nuevos BODIPYs quirales sintetizados en el paso anterior. Con objeto de poder cuantificar mejor el efecto dicroico en los espectros obtenidos, se utilizará el factor disimétrico de Kuhn, g_{abs} (ver el apartado II.1.1).

3) *Estudio de la actividad CPL.*

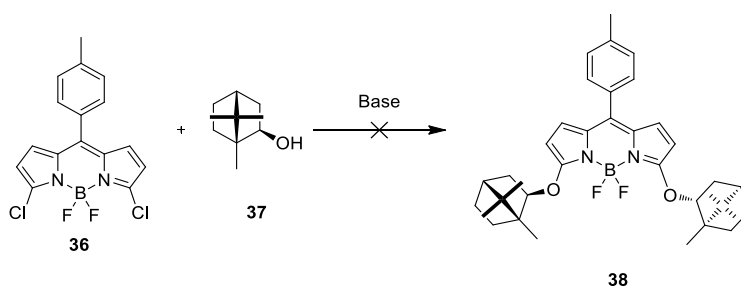
Los BODIPYs quirales con mejores caracteres helicoidales según el estudio realizado en la etapa anterior serán seleccionados para determinar su capacidad para emitir luz circularmente polarizada en disolución mediante fluorescencia. Esta determinación (espectroscopía CPL) se realizará en colaboración con el grupo de Prof. Gilles Muller de San Jose State University (California, EE.UU.), y se cuantificará en términos del factor disimétrico de luminiscencia, g_{lum} (ver el apartado II.1.1).



II.3. Resultados y discusión

II.3.1. Aproximación al desarrollo de BODIPYs quirales sostenibles de simetría C_2 con actividad CPL mediante reacciones de S_NAr en 3,5-dihaloBODIPYs

Es conocido que los 3,5-dicloroBODIPYs son compuestos de relativamente fácil accesibilidad sintética a partir de pirroles y aldehídos y que pueden reaccionar con ciertos nucleófilos, entre ellos alcoholes primarios y fenoles, en procesos de S_NAr , para generar los correspondientes derivados de simetría C_2 .^{168,169} Con objeto de comprobar si esta reactividad se puede extrapolar a isoborneoles (alcoholes con mayor impedimento estérico que los hasta ahora empleados en la funcionalización de 3,5-dicloroBODIPYs, y en los que se basan los ligandos quirales de alta capacidad estereodiferenciadora desarrollados en el capítulo anterior) nos propusimos como reacción test la mostrada en el Esquema 30, mediante el empleo de 3,5-dicloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)-BODIPY (**36**), fácilmente accesible a través de una ruta sintética sencilla descrita previamente,¹⁷⁰ y (1*R*)-isoborneol (**37**) comercial.



Esquema 30. Ensayo de obtención de un BODIPY quiral de simetría C_2 basado en isoborneol.

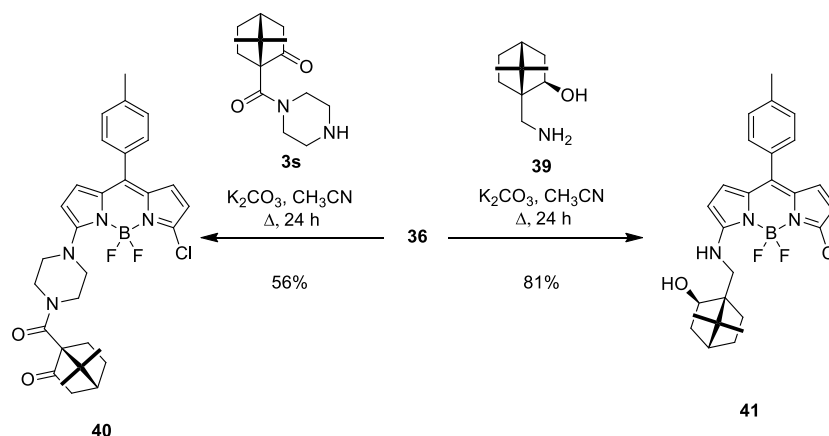
Sin embargo, tras múltiples ensayos en distintas condiciones de reacción (empleo de distintas bases, tales como K_2CO_3 o NaH , disolventes de mayor o menor polaridad y punto de ebullición, e incluso irradiación con microondas) no se logró obtener el compuesto deseado, llegando, en el peor de los casos, a la descomposición del BODIPY de partida. Esta falta de reactividad puede explicarse por el gran impedimento estérico que posee el hidroxilo isoborneólico. Por ello se decidió la derivatización de **36** a través de grupos funcionales más reactivos, concretamente mediante el empleo de aminas de bajo impedimento estérico basadas en norbornano, habida cuenta de la reactividad de **36**

¹⁶⁸ P.e., ver: (a) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266; (b) Esnal, I.; Durán-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A. R.; Bañuelos, J.; García-Moreno, I.; Macías, M. A.; Peña-Cabrera, E.; López-Arbeloa, I.; de la Moya, S.; Ortiz, M. J. *Phys. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 8239.

¹⁶⁹ Qin, W.; Rohand, T.; Baruah, M.; Stefan, A.; Van der Auweraer. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *420*, 562.

¹⁷⁰ Baruah, M.; Qin, W.; Basarić, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152.

con aminas para conducir a los correspondientes 3,5-diaminoBODIPYs.¹⁷¹ Para ello, se seleccionaron dos ligandos derivados de alcanfor y basados en amina: la aminocetopinamida **3s** (ver el apartado I.3.1.1) y el aminoisoborneol **39**.¹⁷² Desgraciadamente, en ninguna de las condiciones de reacción ensayadas se logró la deseada doble sustitución y solo se obtuvieron los correspondientes derivados de monosustitución **40** y **41** (mediante el empleo de K_2CO_3 como base tamponante y acetonitrilo como disolvente; Esquema 31). Esta falta de reactividad para la segunda sustitución puede explicarse por su desactivación por el grupo amino (nótese el mayor carácter electrón-donador del grupo amino, cuando se compara con cloro, que hace al BODIPY monoclorado más rico en electrones que el BODIPY diclorado de partida. En esta línea, también es de destacar que la doble reacción de S_NAr en 3,5-dicloroBODIPYs solo se ha conseguido con anilinas (menos electrón-donadoras),¹⁷¹ y no con aminas alifáticas.¹⁷³



Esquema 31. Síntesis de 3-aminoBODIPYs quirales basados en ligandos derivados de alcanfor.

A pesar de la falta de simetría C_2 , los aminoBODIPYs quirales **40** y **41** fueron estudiados por espectroscopía de CD. Para ello se seleccionó el cloroformo como disolvente apropiado por su alta polaridad, que facilita la disolución, y se emplearon condiciones de alta dilución. Ambas condiciones, solubilidad y alta dilución, resultan apropiadas para evitar señales dicroicas significativas debidas a la formación de

¹⁷¹ Qin, W.; Leen, V.; Dehaen, W.; Cui, J.; Xu, C.; Tang, X.; Liu, W.; Rohand, T.; Beljonne, D.; Van Averbeke, B.; Cliffore, J. N.; Driesen, K.; Binnemans, K.; Van der Auweraer, M.; Boens, N. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 11731.

¹⁷² García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez Ruiz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1737.

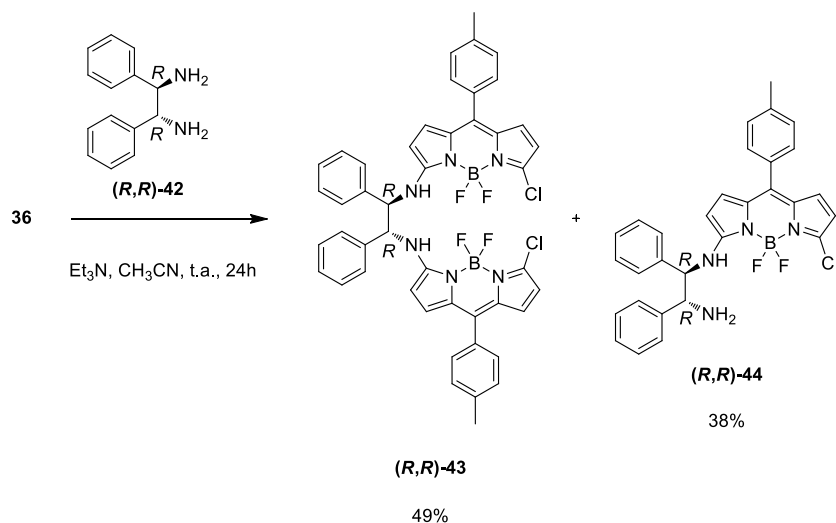
¹⁷³ Volkova, Y. A.; Brizet, B.; Harvey, P. D.; Averin, A. D.; Goze, C.; Denaut, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4270.

agregados supramoleculares helicoidales con quiralidad axial preferente (inducción de la quiralidad). Como era de esperar, la espectroscopía de CD puso de manifiesto la inexistencia de absorción diferencial significativa de luz circularmente polarizada en la región de máxima absorción del cromóforo BODIPY (Vis), tanto para **40** como para **41**, por lo que estos compuestos se descartaron para estudios posteriores de emisión diferencial de luz circularmente polarizada (medidas de g_{lum}).

A la vista de la dificultad para obtener BODIPYs quirales con simetría C_2 , mediante doble reacción de S_NAr en **36** con ligandos quirales derivados de alcanfor y basados en alcohol o amina, unido a la facilidad para la obtención de 3-aminoBODIPYs a partir del mismo precursor y ligandos basados en amina, decidimos abandonar el diseño de simetría C_2 inicialmente planteado (basado en el BODIPY de Gossauer, ver en la Figura 66 en el apartado II.1.2.5), por otro basado en el empleo de dos unidades de BODIPY unidas por sus respectivas posiciones 3 a través de un espaciador de simetría C_2 derivado de diamina quiral con dicha simetría.

Para comprobar la accesibilidad sintética de este segundo diseño se seleccionó como diamina quiral de simetría C_2 los enantiómeros (*R,R*) y (*S,S*) de la 1,2-difeniletan-1,2-diamina ((*R,R*)- y (*S,S*)-**42**), por los siguientes factores: (1) su disponibilidad (compuestos comerciales de relativo bajo precio), (2) su esperada alta capacidad para perturbar quiralmente el cromóforo BODIPY (nótese la presencia de sendos centros estereogénicos en las posiciones contiguas a los nitrógenos), y sobre todo, (3) la no disponibilidad de ligandos quirales de simetría C_2 con grupos amino primarios o secundarios basados en alcanfor y, además, de fácil acceso sintético y alta capacidad de perturbación quiral (*i.e.*, con elemento estereogénico próximo al átomo que servirá de unión con el BODIPY). Por otro lado, se seleccionó el BODIPY **36** como 3,5-dicloBODIPY a funcionalizar. Las condiciones empleadas para las reacciones de S_NAr ensayadas, así como los resultados obtenidos, se muestran en el Esquema 32.

En todos los casos ensayados, junto con el bis(BODIPY) quiral de simetría C_2 deseado (*R,R*)- o (*S,S*)-**43** (rendimientos de ~50%) se obtuvo el correspondiente mono(BODIPY) **44**, de simetría C_1 (rendimientos de ~40%). Ambos compuestos pudieron separarse sin mayor problema mediante cromatografía de elución (ver el apartado IV.7.1). Además se llevó a cabo la funcionalización de **36** mediante el empleo de (*R,S*)-**42** para obtener el bis(BODIPY) *meso* (*R,S*)-**43** y el correspondiente mono(BODIPY) racémico *rac*-**44**.



Esquema 32. Ejemplo de síntesis de los bis(BODIPY)s quirales con simetría C_2 **43**.¹⁷⁴

Satisfactoriamente, y a diferencia del comportamiento de los mono(BODIPY)s quirales de simetría C_1 (R,R)- y (S,S)-**44**, disoluciones altamente diluidas de los bis(BODIPY)s quirales de simetría C_2 (R,R)- y (S,S)-**43**, no solo mostraron rotaciones ópticas de gran magnitud ($|\alpha|_D^{20}$ ~6000 (c ~0.07 g·mL⁻¹ en CHCl₃; ver el apartado IV.7.1), sino también un excepcional CD en la zona de máxima absorción del cromóforo BODIPY (región Vis), con un fuerte efecto Cotton (cambio de signo en la absorción diferencial de luz circularmente polarizada), claramente biseñalizado, cuyo punto de cruce se encuentra en las proximidades de la longitud de onda de máxima absorción Vis (~490 nm; ver en la Figura 68). Por otro lado, el compuesto (R,S)-**43** resultó inactivo en CD, como era de esperar por su naturaleza aquiral (*meso*).

Estos efectos Cotton, intensos, claramente biseñalizados y complementariamente opuestos para ambos enantiómeros, podrían deberse bien a la formación de conformaciones moleculares helicoidales con quiralidad (*M*) o (*P*) preferente, inducida asimétricamente por los centros quirales presentes en la estructura, bien a la formación de agregados supramoleculares, también con conformaciones helicoidales preferentes opuestas y asimétricamente inducidas.

¹⁷⁴ La reacción tiene lugar con eficiencia análoga cuando se emplea K₂CO₃ como base en lugar de Et₃N.

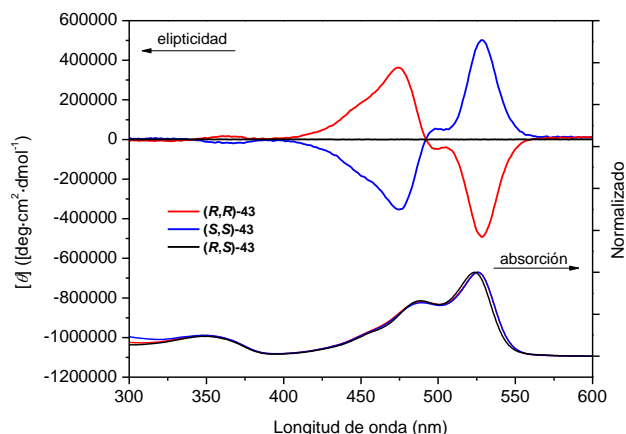


Figura 68. Espectro de CD (arriba) y de absorción UV-Vis (abajo) de **(R,R)-43** (rojo), **(S,S)-43** (azul) y **(R,S)-43** (negro) ($5 \cdot 10^{-6}$ M en CDCl_3).

Para discernir entre una u otra posibilidad, nos propusimos estudiar la posible variación de la rotación óptica de **(R,R)-** y **(S,S)-43** con la concentración, observando que, efectivamente, existía una variación notable de la rotación con la concentración (Figura 69), disminuyendo ésta desde valores para $||[\alpha]_D^{20}||$ próximos a 6000 cuando la concentración se aumentaba por encima de $\sim 0.5 \cdot 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (*i.e.*, $\sim 6 \cdot 10^{-4}$ M), hasta valores cercanos a cero para concentraciones superiores a $\sim 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (*i.e.*, $\sim 2 \cdot 10^{-3}$ M), lo que parece indicativo de formación de agregados supramoleculares helicoidales con inducción asimétrica de la quiralidad axial. Curiosamente, esta agregación quiral con inducción asimétrica también se observa en **(R,S)-43**, a pesar de su carácter aquiral (Figura 69), lo que podría deberse a un fenómeno de desracemización en la formación de agregados supramoleculares¹⁷⁵ que, por otro lado, no se observa en CD, donde las concentraciones empleadas son significativamente menores.

Sin embargo, la formación de estructuras helicoidales supramoleculares debe ser descartada en el intervalo de concentraciones utilizadas en los experimentos de CD (Figura 68). En este sentido, los espectros de CD de **(R,R)-43** y **(S,S)-43** no experimentan cambios apreciables al aumentar la concentración un orden de magnitud (Figura 70).

¹⁷⁵ Este extraño fenómeno de amplificación quiral espontánea, conocido como desracemización, ha sido descrito para ciertas moléculas orgánicas aquirales con capacidad de formar agregados helicoidales; p.e. ver: Azeroual, S.; Surprenant, J.; Lazzara, T. D.; Kocun, M.; Tao, Y.; Cuccia, L. A.; Lehn, J.-M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2292.

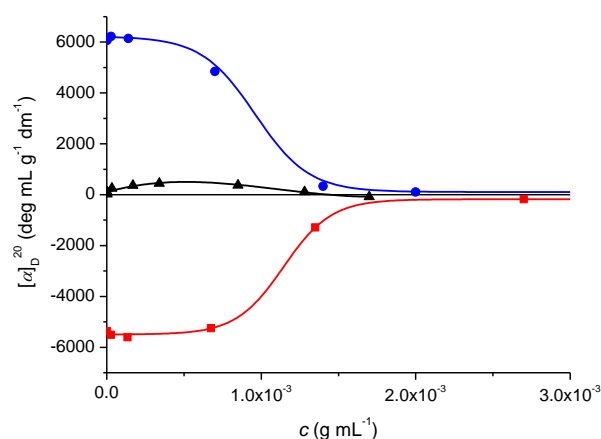


Figura 69. Dependencia de la rotación óptica de (*R,R*)-43 (rojo), (*S,S*)-43 (azul) y (*R,S*)-43 (negro) con la concentración.

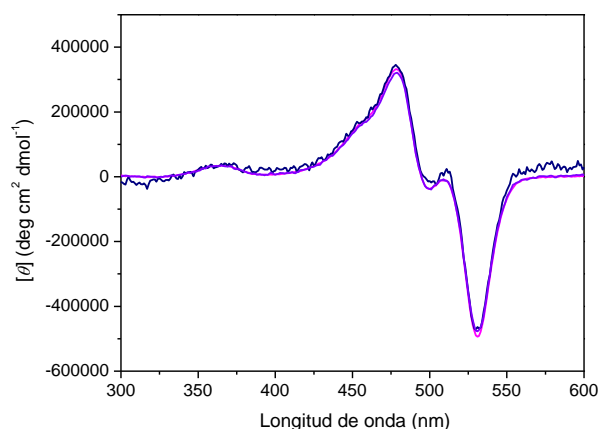


Figura 70. Estudios de espectroscopía de CD de concentración variable para (*R,R*)-43 en CHCl_3 ($1.6 \cdot 10^{-6}$ M en rojo, $6.4 \cdot 10^{-6}$ M en azul, $1.6 \cdot 10^{-5}$ M en negro).

Por otro lado, estudios de espectroscopía de fluorescencia de concentración variable, más sensibles al fenómeno de la agregación, realizados en colaboración con el grupo del Prof. Iñigo López-Arbeloa de la Universidad del País Vasco, tampoco mostraron cambios apreciables al variar la concentración desde 10^{-6} M a 10^{-3} M (ver la Figura 71 para el caso de (*S,S*)-43). En estos estudios se utilizó como disolvente cloruro de metileno en vez de cloroformo, para potenciar la posible agregación debido a la menor

polaridad de este disolvente cuando se compara con cloroformo. En estos estudios, el paso óptico fue ajustado para cada concentración (10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M y 10^{-3} M), para impedir efectos de auto-filtro causados por el aumento de la concentración (1 cm, 0.1 cm, 0.01 cm y 0.001 cm, respectivamente). El registro de la fluorescencia con la cubeta más estrecha fue especialmente complicado debido a la evaporación del disolvente, que produce variaciones en el paso óptico, lo que explica el ensanchamiento de la emisión para dicha medida (ver la Figura 71).

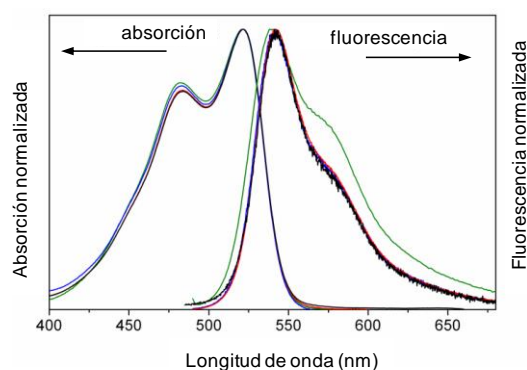


Figura 71. Estudios de fluorescencia de concentración variable para (*S,S*)-**43** en CH_2Cl_2 (10^{-6} M en negro, 10^{-5} M en rojo, 10^{-4} M en azul y 10^{-3} M en verde)

Asimismo, estudios de espectroscopía de CD de temperatura variable (desde 280 a 360 K), realizados para disoluciones altamente diluidas ($\sim 4 \cdot 10^{-6}$ M) de (*R,R*)-**43** en 1,1,2,2-tetracloroetano en vez de cloroformo, con objeto de posibilitar un mayor aumento de temperatura, no mostraron pérdida total de CD para (*R,R*)-**43** a temperaturas relativamente altas (aunque sí se observó una cierta disminución de la elipticidad molar, $[\theta]$; ver la Figura 72), ni tampoco CD para (*R,S*)-**43** a temperaturas relativamente bajas.

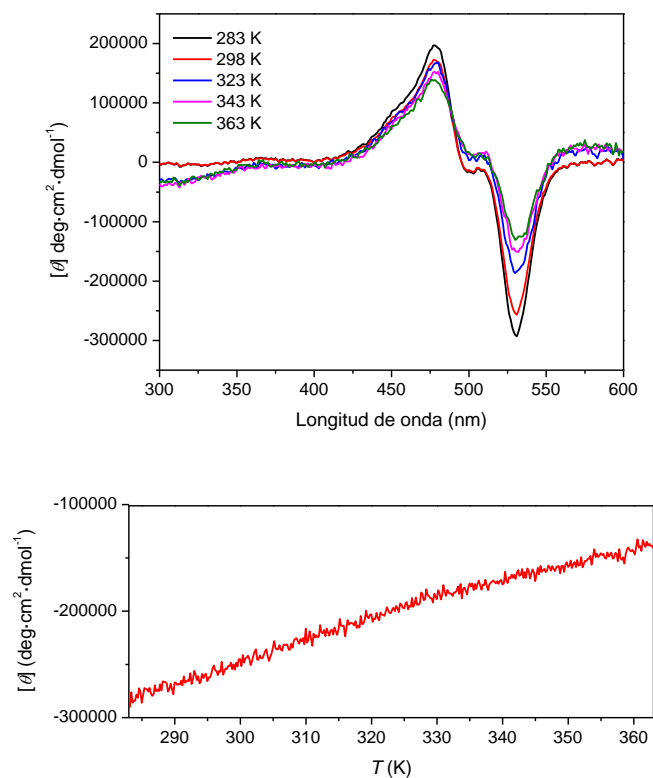


Figura 72. Estudios de CD de temperatura variable para (*R,R*)-**43** en 1,1,2,2-tetracloroetano ($3.7\cdot 10^{-6}$ M, arriba), y correspondiente variación de la intensidad de la señal a 530 nm (abajo).

Finalmente, también se realizaron experimentos de ^1H RMN de concentración variable en un intervalo de concentraciones relativamente ancho (de $4.0\cdot 10^{-4}$ a $1.1\cdot 10^{-2}$ M en CDCl_3 ; ver la Figura 73), observándose pequeñas variaciones en el desplazamiento químico al aumentar la concentración por encima de 10^{-2} M, pero siempre con la misma tendencia: el desplazamiento químico de cada señal móvil (protones NH del espaciador y CH del BODIPY, ver la Figura 73) siempre se desplaza hacia más alto o más bajo campo a medida que la concentración aumenta, lo que sugiere la existencia de interacciones supramoleculares débiles a concentraciones relativamente altas, lo que podría explicar la observada dependencia de la rotación óptica con la concentración, a concentraciones relativamente altas (ver la Figura 69)

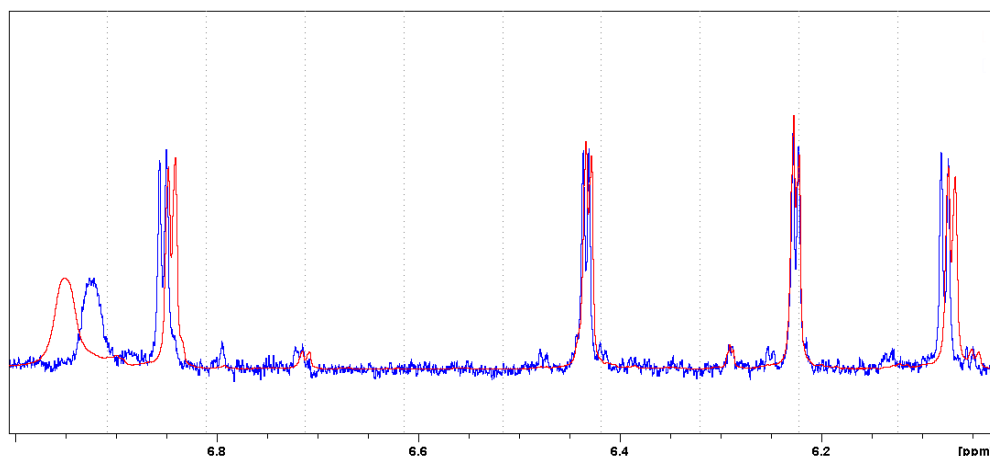


Figura 73. Experimentos de ^1H -RMN de concentración variable para **(*R,R*)-43** en CDCl_3 ($4.0 \cdot 10^{-4}$ M en azul y $1.1 \cdot 10^{-2}$ M en rojo). Para la descripción completa del espectro, ver el apartado IV.7.1.

Todos los estudios anteriores indican que el fuerte CD claramente biseñalizado observado para la absorción Vis de **(*R,R*)-** y **(*S,S*)-43** en condiciones de dilución micromolar en cloroformo (Figura 68), se debe indudablemente a la formación preferente de una conformación molecular helicoidal, que debe permitir un acoplamiento de excitón altamente eficiente entre las dos unidades de BODIPY que porta en sus extremos.

Con objeto de corroborar esta hipótesis se ha realizado un estudio computacional a nivel DFT (B3LYP/6-31g, ver el apartado IV.1.3), en colaboración con el grupo del Prof. López-Arbeloa, sobre las conformaciones preferidas de **(*R,R*)-** y **(*S,S*)-43** en cloroformo, encontrando que, efectivamente, ambos compuestos adoptan sendas conformaciones helicoidales (**43h**), con una determinada configuración axial preferida en cada caso, (*P*) para **(*R,R*)-43h** y (*M*) para **(*S,S*)-43h**, evitando interacciones estéricas entre los grupos fenilo del espaciador y los grupos difluoroboro de los cromóforos BODIPY (ver la Figura 74 para el caso de **(*R,R*)-43**). Así, cuando se intenta modelizar computacionalmente una hélice con configuración (*M*) para **(*R,R*)-43h**, o una hélice con configuración (*P*) para **(*S,S*)-43h**, la estructura helicoidal se hace inestable, tendiendo a una conformación plegada **43p** (ver la Figura 74 para el caso de **(*R,R*)-43**). Sin embargo, en el caso de **(*R,S*)-43** no se encontró ninguna conformación helicoidal estable.

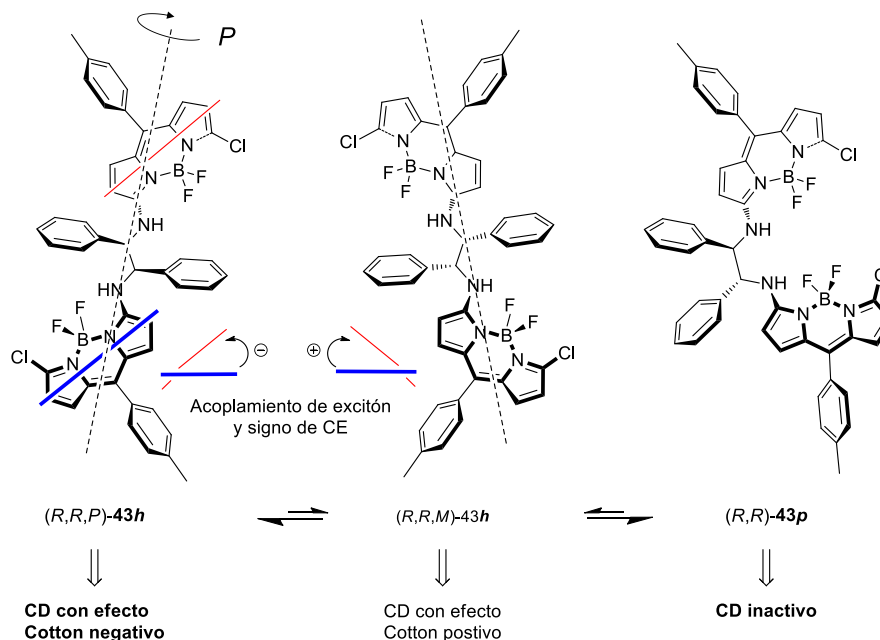


Figura 74. Conformaciones helicoidales (*h*) y plegadas (*p*) preferentes calculadas computacionalmente para **(R,R)-43**.

Además, las configuraciones helicoidales calculadas computacionalmente para **(R,R)-** y **(S,S)-43** predicen, mediante la aplicación del *método de la quiralidad de excitón*,¹⁷⁶ el signo de los efectos Cotton observados para estos compuestos (negativo y positivo respectivamente, *cf.* las Figuras 68 y 74). Los cálculos computacionales realizados también apoyan la posibilidad de un acoplamiento de excitón de alta eficiencia entre los dos cromóforos BODIPY idénticos de **43**. Así, dichos cálculos predicen que la absorción en la región del Vis observada para **43** es debida a la transferencia electrónica desde el HOMO de una unidad de BODIPY al LUMO de la otra unidad de BODIPY (ver la Figura 75 para el caso de **(R,R,P)-43h**); *i.e.*, cada cromóforo BODIPY del bis(BODIPY) quiral es al mismo tiempo activo y pasivo frente al otro (el perturbador y el perturbado durante la transferencia electrónica).

Esta evidencia computacional está de acuerdo con el desplazamiento batocrómico de las bandas espectrales de absorción de los bis(BODIPY)s **43** con respecto a las de los mono(BODIPY)s **44** (p.e., ver la Figura 76 para el caso de la pareja **(R,R)-43** y **(R,R)-44**). Por tanto, la disminución observada del valor de $[\theta]$ para **(R,R)-43** y **(S,S)-43** por calentamiento (ver la Figura 72 para el caso de **(R,R)-43**) puede ahora ser fácilmente

¹⁷⁶ Berova, N.; Di Bari, L.; Pesticelli, G.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 914.

explicada por una pérdida de eficiencia en el mencionado acoplamiento de excitón por aumento de la movilidad conformacional en el correspondiente bis(BODIPY).

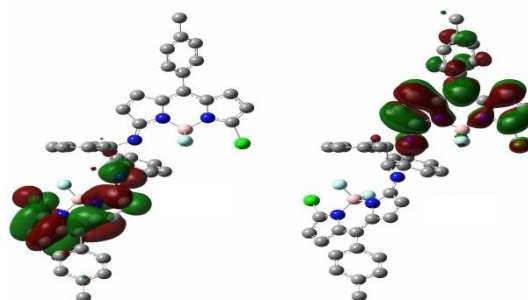


Figura 75. Mapas de densidad electrónica calculados para los orbitales frontera (HOMO a la izquierda y LUMO a la derecha) de **(R,R,P)-43h**.

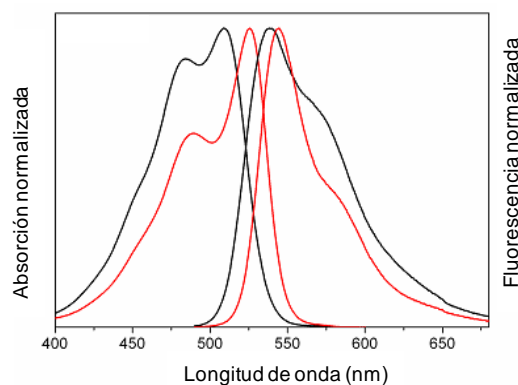


Figura 76. Comparación de los espectros de absorción y fluorescencia del bis(BODIPY) **(R,R)-43** (rojo) y el mono(BODIPY) **(R,R)-44** (negro) en CHCl_3 (10^{-6} M).

La inducción de quiralidad axial encontrada en los bis(BODIPY)s quirales **(R,R)-** y **(S,S)-43**, capaz de generar un fuerte dicroísmo circular en la zona espectral Vis, no tiene precedente en sistemas basados en BODIPY, y posee potencial interés en el desarrollo de sondas quiroópticas para la detección y cuantificación de enantiómeros, basadas en la variación del CD al variar la configuración quiral en sistemas conformacionalmente lábiles.¹⁷⁷

¹⁷⁷ Wolf, C.; Bentley, K. W. *Chem. Commun.* **2013**, 42, 5408.

El notable CD observado para **(R,R)-** y **(S,S)-43**, cuantificado en términos del valor máximo de g_{abs} (calculado fácilmente a partir de los datos de los correspondientes espectros de CD y de absorción UV-Vis, ver la definición de g_{abs} en el apartado II.1.1), muestra que dichas MOSs, con valores máximos de $|g_{abs}|$ de $\sim 2 \cdot 10^{-3}$ (ver la Tabla 10), podrían presentar actividad CPL con valores de $|g_{lum}|$ probablemente parecidos. Por ello, se procedió al estudio espectroscópico de actividad CPL de estos compuestos, que se llevó a cabo en colaboración con el grupo de investigación del Prof. Gilles Muller de la San Jose State University de California (EE.UU.), encontrando que dichos compuestos presentan fluorescencia Vis circularmente polarizada en disolución de CHCl_3 , bajo excitación de los cromóforos BODIPY con luz Vis (ver el apartado IV.1.2), con valores máximos de $|g_{lum}|$ en el intervalo habitual de las CPL-MOSs descritas hasta el momento (ver el apartado II.1.), y localizados en las proximidades de la longitud de onda de máxima emisión (ver la Tabla 9).

Tabla 9. Absorción y emisión diferencial de luz circularmente polarizada de **(R,R)-** y **(S,S)-43** en CHCl_3 ($\sim 5 \cdot 10^{-6}$ M y $\sim 1 \cdot 10^{-3}$ M, para absorción y emisión respectivamente), y correspondientes coeficientes de extinción molar y rendimientos cuánticos de fluorescencia en CHCl_3 ($\sim 1 \cdot 10^{-6}$ M).

BODIPY	$g_{abs} \cdot 10^3$	$g_{lum} \cdot 10^3$	$\epsilon \cdot 10^{-4} (\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$	ϕ (%)
(R,R)-43	-1.87 (a ~ 525 nm)	+2 (a ~ 570 nm; $\lambda_{exc} = \sim 525$ nm)	8.4	14
(S,S)-43	+1.64 (a ~ 525 nm)	-3 (a ~ 570 nm; $\lambda_{exc} = \sim 525$ nm)	9.3	14

Como era de esperar, ambos enantiómeros presentaron signos opuestos en sus valores de g_{lum} , pero dichos valores no son totalmente iguales en magnitud, siendo superior el encontrado para **(S,S)-43** (ver la Tabla 9). Este hecho se explica por el carácter diastereomérico de las conformaciones helicoidales preferentes (**(R,R,P)-** y **(S,S,M)-43h**) responsables de la actividad dicroica de dichos compuestos, tanto en absorción como en emisión de luz circularmente polarizada.

Aunque los valores obtenidos para g_{lum} son lo suficientemente buenos para considerar a las estructuras de las MOSs **43** como potenciales puntos de partida para la optimización de esta propiedad en BODIPYs, los correspondientes rendimientos cuánticos de fluorescencia de estos compuestos son muy pequeños en comparación con el del BODIPY **36** precursor ($\phi = 63\%$ en CHCl_3).¹⁶⁹ Esta pérdida de eficiencia en la fluorescencia puede ser explicada por la elevada flexibilidad conformacional de estos bis(BODIPY)s debida, no solo a la flexibilidad del espaciador, si no también al giro, relativamente libre, de los grupos 4-metilfenilo que portan los cromóforos BODIPY. Por otra parte, es de esperar que el efecto *push-pull* producido por el grupo amino (rico en

electrones) y el grupo cloro (de fuerte carácter pobre en electrones), produzca cambios acusados en la distribución de la densidad electrónica de los orbitales (HOMO y LUMO) implicados en los fenómenos de absorción y emisión Vis del cromóforo BODIPY, tal y como puede observarse en los mapas de densidad electrónica calculados para dichos orbitales (DFT B3LYP/6-31g) mostrados en la Figura 75, donde se aprecia que la densidad electrónica del orbital LUMO, a diferencia del orbital HOMO, se extiende hacia los grupos cloro y 4-metilfenilo. Cambios en la distribución de densidad electrónica del BODIPY pueden tener efectos importantes sobre su carácter aromático, disminuyendo tal carácter y, por tanto, su capacidad para absorber y emitir luz de forma eficiente.¹⁷⁸ Por otro lado, una redistribución de la densidad electrónica tras la excitación conduciría a un nuevo estado excitado, más estable, lo que suele producir un deterioro en la eficiencia fluorescente.¹⁷⁹

II.3.2. Aproximación al desarrollo de BODIPYs quirales sostenibles de simetría C_2 con actividad CPL mediante reacciones de S_N en 4,4-difluorobodipys

Con objeto de conseguir mejores valores de g_{lum} en BODIPYs quirales, manteniendo la alta capacidad fluorescente asociada a los colorantes BODIPY (lo que ocurre generalmente en BODIPYs de alta simetría, baja flexibilidad conformacional y bajos efectos electrónicos de tipo *push-pull*), nos propusimos un nuevo diseño basado en BODIPYs quirales con simetría C_2 con los siguientes requisitos estructurales:

- (1) Eje C_2 en el plano del BODIPY, como en el diseño de de Gossauer (ver la Figura 66 en el apartado II.1.2.5), para conseguir cromóforos quirales de alta simetría.
- (2) Baja flexibilidad conformacional, para evitar pérdidas de eficiencia fluorescente por este efecto (desactivación no radiativa de estados excitados).
- (3) Minimización de efectos *push-pull* causados por la introducción de grupos funcionales ricos y pobres en electrones unidos directamente al sistema π -conjugado del cromóforo BODIPY.
- (4) Perturbación quiral lo más eficiente posible.

¹⁷⁸ P.e., ver: Durán-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A. R.; Cerdán, L.; Pérez-Ojeda, M. E.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Esnal, I.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Ortiz, M. J. *Adv. Funct. Mat.* **2013**, 23, 4195.

¹⁷⁹ P.e., ver: Jiao, L.; Wu, Y.; Wang, S.; Hu, X.; Zhang, P.; Yu, C.; Cong, K.; Meng, Q.; Hao, E.; Vicente, M. G. H., *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1830. Ver también la ref. 168b.

Los BODIPYs enantioméricos (*R*)- y (*S*)-**45**, basados en el BODIPY comercial 2,6-dietil-4,4-difluoro-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY (**46**), de alta eficiencia fluorescente, y BINOL enantiopuro, de alta capacidad para la perturbación quiral del cromóforo, cumplen estos requisitos (Figura 77).

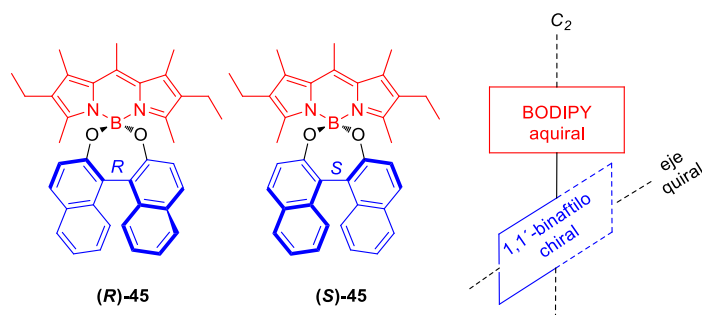
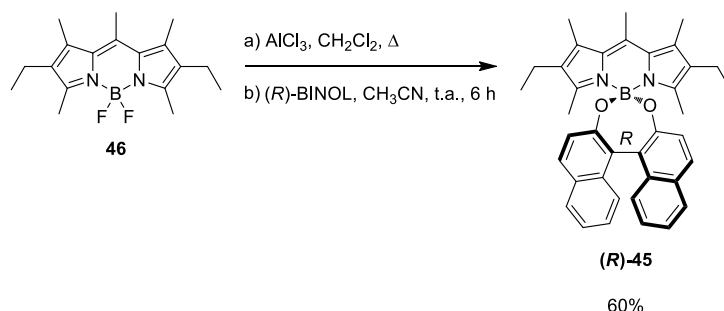


Figura 77. Nuevo diseño para BODIPYs quirales de simetría C_2 basado en estructuras espiránicas de baja flexibilidad conformational.

La estructura espiránica de los BODIPYs (*R*)- y (*S*)-**45** fue elegida con la intención de conseguir una mejor perturbación quiral del cromóforo BODIPY, al minimizarse la movilidad del perturbador quiral respecto a dicho cromóforo. Por otra parte, el perturbador quiral elegido, también presenta una gran rigidez estructural al estar basado en BINOL. Además, en estas estructuras, el cromóforo BODIPY está unido ortogonalmente al resto quiral perturbador, lo que debería evitar efectos de interacción electrónica entre ambas partes, interacción que, de ser efectiva, podría afectar negativamente a las propiedades luminiscentes del cromóforo. Este diseño para CPL-MOSs, basado en emplear un cromóforo inherentemente aquiral que es perturbado quiralmente mediante una única unidad de perturbador quiral unida a él mediante un puente de naturaleza espiránica, no tiene precedente.

La preparación de (*R*)- y (*S*)-**45** se realizó con bastante eficiencia (rendimientos de ~60%), y de forma muy sencilla (Esquema 33) atendiendo a la metodología descrita por Mély y Bonnet para la preparación de un BODIPY de estructura relacionada;¹⁸⁰ es decir, mediante S_N activada por $AlCl_3$ de los átomos de fluor del BODIPY de partida por BINOL, procedimiento que, por otro lado, es el habitual para la preparación de estos BODIPYs sustituidos con oxígeno en el átomo boro (*O*-BODIPYs).^{168b}

¹⁸⁰ Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mély, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem* **2007**, 72, 269.



Esquema 33. Ejemplo de síntesis de BODIPYs quirales espiránicos con simetría C_2 .

La alta capacidad del nuevo diseño estructural espiránico para perturbar quiralmente al cromóforo BODIPY se muestra en los espectros de ^1H RMN de los enantiómeros **45** obtenidos (Figura 78), donde se observa una clara diastereotopidad para los protones de los grupos metileno (sistema de espines ABX_3),¹⁸¹ que no es observada en el BODIPY **46** de partida, con sistema de espines A_2X_3 .

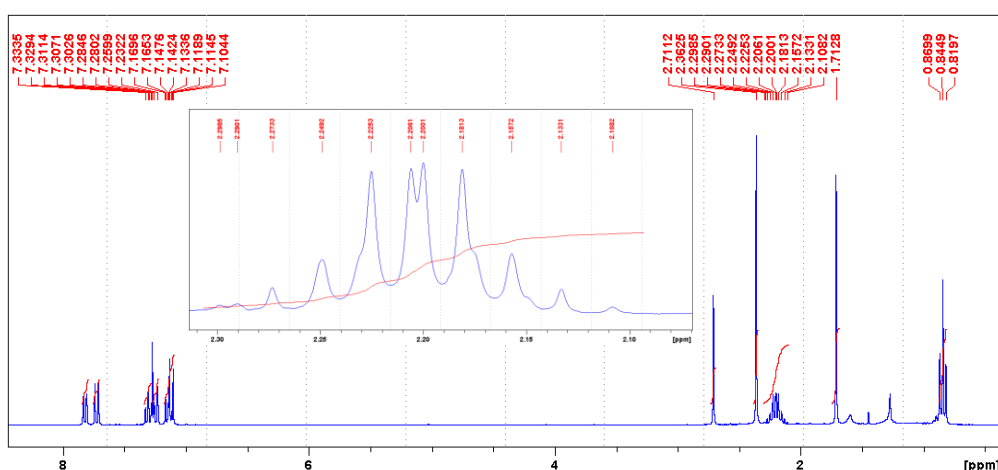


Figura 78. Espectro de ^1H -RMN de (*R*)-**45** (ampliado el multiplete correspondiente a la parte AB del sistema de espines ABX_3).

El notable CD observado para (*R*)- y (*S*)-**45** en la zona de absorción Vis del cromóforo BODIPY (Figura 79), coincidente con la longitud de onda de máxima absorción, y cuantificado en términos de g_{abs} (Tabla 10), demuestra que la perturbación quiral proyectada también es eficiente para producir absorción diferencial de luz

¹⁸¹ El sistema de espines observado coincide con el simulado (programa MestRe-C: Cobas, C.; Cruces, J.; Sardina, J., MestRe-C program, version 2.3), para los valores: $\nu_A = 667.5$ Hz, $\nu_B = 658.0$ Hz, $\nu_X = 254.0$ Hz, $J_{AB} = 15.0$ Hz y $J_{AX} = J_{BX} = 7.5$ Hz.

circularmente polarizada. Sin embargo, este dicroísmo circular no es claramente biseñalizado, como si ocurría en el caso de (*R,R*)- y (*S,S*)-**43** (cf. las Figuras 68 y 79), debido a que ahora no hay dos cromóforos BODIPY idénticos que puedan experimentar acoplamiento de excitón.

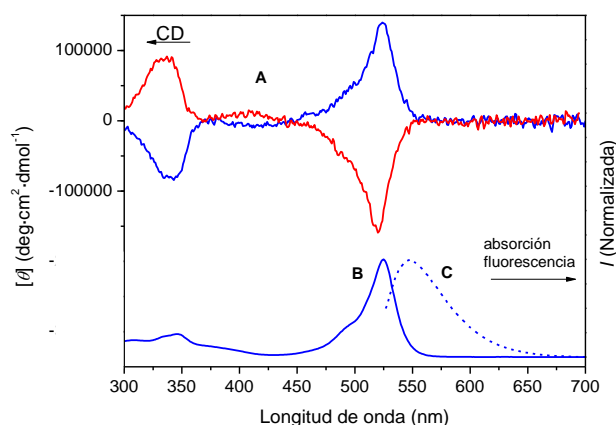


Figura 79. Espectros de CD (A), de absorción UV-Vis (B) y de fluorescencia (C, bajo excitación a 525 nm) de (*R*)-**45** (rojo) y (*S*)-**45** (azul) en CHCl_3 ($\sim 6 \cdot 10^{-6}$ M).

Aunque los valores máximos de $|g_{abs}|$ calculados para (*R*)- y (*S*)-**45** son aproximadamente la mitad de los obtenidos para (*R,R*)- y (*S,S*)-**43** ($\sim 1 \cdot 10^{-3}$ vs. $\sim 2 \cdot 10^{-3}$, ver la Tabla 10), continúan siendo lo suficientemente buenos para esperar la detección de actividad CPL. De hecho, esta actividad ha podido ser observada y medida por el grupo del Prof. Muller, obteniéndose valores máximos de $|g_{lum}|$ de $\sim 1 \cdot 10^{-3}$ (a longitudes de onda próximas al máximo de emisión, ver la Tabla 11), que son menores que los producidos por los bis(BODIPYs) (*R,R*)- y (*S,S*)-**43** (ver la Tabla 10). Sin embargo, la mayor capacidad fluorescente de (*R*)- y (*S*)-**45** (cf. las Tablas 9 y 10), unida a su mayor accesibilidad y eficiencia sintética (sostenibilidad), hace de estos BODIPYs espiránicos unas interesantes estructuras para el futuro desarrollo de mejores CPL-MOSs.

Tabla 10. Absorción y emisión diferencial de luz circularmente polarizada de (*R*)- y (*S*)-**45** en CHCl_3 ($\sim 5 \cdot 10^{-6}$ y $\sim 2 \cdot 10^{-3}$ M, para absorción y emisión respectivamente), y los correspondientes coeficientes de extinción molar y rendimientos cuánticos de fluorescencia en CHCl_3 ($\sim 1 \cdot 10^{-6}$ M).

BODIPY	$g_{abs} \cdot 10^3$	$g_{lum} \cdot 10^3$	$\epsilon \cdot 10^4 \cdot (\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$	ϕ (%)
(<i>R</i>)- 45	-0.83 (a ~ 525 nm)	+0.71 (a ~ 570 nm; $\lambda_{exc} = \sim 530$ nm)	5.8	46
(<i>S</i>)- 45	+0.75 (a ~ 525 nm)	-0.85 (a ~ 570 nm; $\lambda_{exc} = \sim 530$ nm)	6.0	45

Aunque los rendimientos cuánticos de fluorescencia de (*R*)- y (*S*)-**45** son de los más altos descritos para CPL-MOSs (ver el apartado II.1.2), su comparación con el del BODIPY precursor **46** ($\phi = 88\%$ en ciclohexano)¹⁷⁸ muestra una pérdida importante de actividad fluorescente, que puede ser explicada en base a la distinta distribución electrónica de ambos cromóforos y, por tanto, a su distinto carácter aromático y capacidad fluorescente. Esta distinta distribución electrónica es producida por el cambio de los átomos de flúor (pobre en electrones, con un fuerte carácter electrón-aceptor) de **46**, por átomos de oxígeno (rico en electrones, con fuerte carácter electrón-donador) en **45**.¹⁷⁸ Además, y en el mismo sentido, la modelización computacional de los orbitales HOMO y LUMO de **46** y **45**, realizada por el grupo del Prof. López-Arbeloa (B3LYP/6-31g DFT, ver el apartado IV.1.3.), muestra que el orbital HOMO de **45** se encuentra extendido hacia el resto de BINOL (Figura 80), efecto que no se observa en el HOMO de **46**, que se encuentra totalmente localizado en el resto de BODIPY. Por otro lado, los LUMO de ambos compuestos se encuentran localizados en el BODIPY (ver la Figura 80 para el caso de (*R*)-**45**).¹⁸² Esta distinta distribución de la densidad electrónica de los orbitales HOMO y LUMO deber producir en **45** una redistribución de la densidad electrónica tras la excitación, que conduciría a un nuevo estado excitado más estable, produciendo un deterioro adicional de la actividad fluorescente.

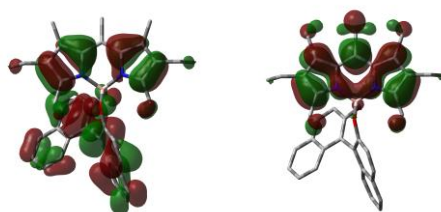


Figura 80. Mapas de densidad electrónica (PCM/B3LYP/6-31g) calculados para los orbitales moleculares frontera HOMO (izquierda) y LUMO (derecha) de (*R*)-**45**.

Con objeto de minimizar dicho efecto, a la vez que se mejora la perturbación quiral del cromóforo BODIPY, nos propusimos la síntesis de los BODIPYs **47** y **48** (Figura 81), análogos a **45**, con grupos funcionales aceptores de electrones localizados en las

¹⁸² El alto carácter extendido del orbital HOMO de **45** debería ir asociado a efectos importantes en las propiedades fotofísicas de dicho compuesto; sin embargo, estos efectos (p.e., desplazamiento de las longitudes de onda correspondientes a los máximos de absorción y emisión) no se notan, lo que indica que tal grado de extensión no ocurre en la realidad, y que debe ser un artefacto computacional (*vide infra*; ver el apartado II.3.3) No obstante, el resultado computacional es un indicio del posible fenómeno de redistribución de la densidad electrónica tras la excitación que se quiere destacar.

posiciones 3 y 3' del resto de BINOL, lo que produciría una disminución de la capacidad electrón-donadora de los oxígenos del BINOL,¹⁷⁸ a la vez que, al estar dirigidos dichos grupos hacia el cromóforo BODIPY, podrían mejorar la perturbación quiral de éste.

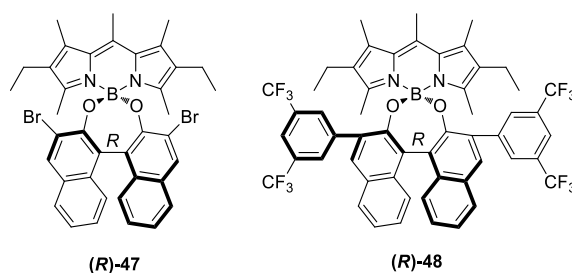


Figura 81. BODIPYs quirales espiránicos basados en BINOL sustituido con grupos funcionales electrón-aceptores.

El cálculo computacional de los orbitales frontera de los nuevos BODIPYs espiránicos (ver el apartado IV.1.3) muestra que, efectivamente, el orbital HOMO vuelve a estar centrado en el BODIPY, como ocurre en **46**, lo que debería conducir a una recuperación de la actividad fluorescente (ver la Figura 82 para el caso de **47**, y comparar con la Figura 80 para el caso de **45**).

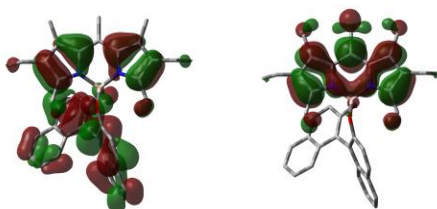


Figura 82. Mapas de densidad electrónica (PCM/B3LYP/6-31g) calculados para los orbitales moleculares frontera de (**R**)-**47**.

Los nuevos BODIPYs quirales espiránicos fueron obtenidos fácilmente a partir de los correspondientes compuestos comerciales (BINOL sustituido enantiopuro y BODIPY **46**), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la preparación de **45** (rendimientos comprendidos entre el 55 y el 70%, ver el apartado IV.7.2). Por otro lado, la Tabla 11 muestra la deseada mejora en los rendimientos cuánticos de fluorescencia de **47** y **48** en comparación con **45**, en base a la disminución de los fenómenos causados por el carácter electrón-donador de los átomos de oxígeno unidos a boro. También demuestra que dichos fenómenos tienen menor efecto cuando se utilizan disolventes menos polares (hexano),

donde la probabilidad de generar nuevos estados excitados con redistribución de carga tras la excitación es menor, ya que dichos estados (con mayor momento dipolar) estarían menos estabilizados por el disolvente.

Tabla 11. Coeficientes de extinción molar y rendimientos cuánticos de fluorescencia de **45**, **47** y **48** en CHCl_3 y hexano ($\sim 10^{-6}$ M).

BODIPY	Disolvente	$\epsilon \cdot 10^{-3} (\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$	$\phi (\%)$
(R)-45	CHCl_3	5.8	46
	hexano	6.7	89
(R)-47	CHCl_3	7.4	69
	hexano	13	73
(R)-48	CHCl_3	7.2	82
	hexano	7.4	87

La menor capacidad fluorescente de **47** en hexano, cuando se compara con la de **45** ó **48** en el mismo disolvente (ver la Tabla 11), podría estar relacionada con un efecto adicional de deterioro de dicha actividad por *átomo pesado*,¹⁸³ producido por los grupos bromo localizados en las proximidades del cromóforo BODIPY.

Los espectros de CD registrados para los nuevos BODIPYs quirales **47** y **48**, en condiciones de dilución similares a las empleadas anteriormente para el registro de estos espectros (ver el apartado IV.1.2), resultaron ser análogos a los registrados para **45** (ver la Figura 79), por lo que se decidió llevar a cabo el estudio de su actividad CPL que, como en los casos anteriores, fue realizado en colaboración con el grupo del Prof. Muller. La Tabla 13 muestra las propiedades de absorción y emisión diferencial de luz circularmente polarizada de estos compuestos, en comparación con las obtenidas para **45**, observándose un aumento apreciable del valor de $|g_{lum}|$ para **(R)-48**, probablemente debido a la mayor capacidad de perturbación quiral del estado excitado ejercida por su resto de BINOL sustituido con sendos grupos bis(trifluorometil)fenilo, voluminosos, dirigidos hacia el cromóforo. Curiosamente, esta variación en la perturbación no se nota en el estado fundamental, donde **48** llega incluso a exhibir un valor de $|g_{abs}|$ menor que el de **45** ó **47**.

¹⁸³ P.e., ver: Purdy, B. B.; Hurtubise, R. J. *Appl. Spectrosc.* **1992**, 46, 988.

Tabla 12. Absorción y emisión diferencial de luz circularmente polarizada de **(R)**-**45**, **(R)**- y **(S)**-**47** y **(R)**-**48** en CHCl_3 ($\sim 5 \cdot 10^{-6}$ y $\sim 2 \cdot 10^{-3}$ M, respectivamente), y correspondientes coeficientes de extinción molar y rendimientos cuánticos de fluorescencia en CHCl_3 ($\sim 2 \cdot 10^{-6}$ M).

BODIPY	$g_{\text{abs}} \cdot 10^3$	$g_{\text{lum}} \cdot 10^3$	$\epsilon \cdot 10^{-4} (\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$	$\phi (\%)$
(R) - 45	-0.83 (a ~ 525 nm)	+0.7 (a ~ 560 nm; $\lambda_{\text{exc}} = \sim 530$ nm)	5.8	46
(R) - 47	-0.86 (a ~ 525 nm)	-0.4 (a ~ 570 nm; $\lambda_{\text{exc}} = \sim 455$ nm)	7.4	69
(S) - 47	+0.88 (a ~ 525 nm)	+0.3 (a ~ 570 nm; $\lambda_{\text{exc}} = \sim 455$ nm)	7.3	69
(R) - 48	-0.10 (a ~ 525 nm)	-3.0 (a ~ 570 nm; $\lambda_{\text{exc}} = \sim 455$ nm)	7.2	82

Satisfactoriamente, el BODIPY espiránico **(R)**-**48** alcanzó el mismo nivel de actividad CPL que el obtenido para el bis(BODIPY) conformacionalmente lábil **(S,S)**-**43**, en términos de $|g_{\text{lum}}|$, pero con un sustancial aumento de la eficiencia de la emisión, en términos de rendimiento cuántico de fluorescencia (cf. las Tablas 9 y 12).

Con objeto de conseguir una mayor perturbación quiral en el cromóforo BODIPY de estos interesantes BODIPYs espiránicos basados en biarilo quiral, de alta eficiencia sintética, se obtuvieron los BODIPYs **(S)**-**49** y **(R)**-**50** (Figura 83), análogos a los anteriores, y donde el resto quiral basado en BINOL de aquellos ha sido sustituido por un resto basado en VANOL (3,3'-difeníl-2,2'-binaft-1-ol, producto comercial) o de VAPOL (2,2'-difeníl-3,3'-bifenantren-4-ol, producto comercial), de mayor impedimento estérico cuando se compara con BINOL, o incluso cuando se compara con BINOL 3,3'-disustituido con bromo o con bis(trifluorometil)fenilo.

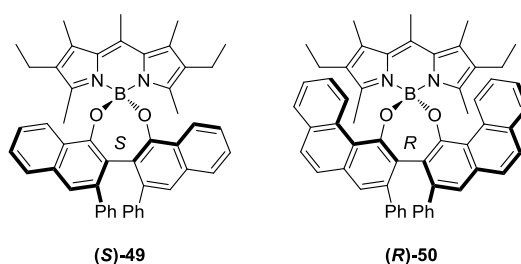


Figura 83. BODIPYs quirales espiránicos **(S)**-**49** y **(R)**-**50** basados en **(S)**-VANOL y **(R)**-VAPOL respectivamente.

A pesar del mencionado mayor impedimento estérico ejercido por el resto quiral, las modelizaciones computacionales (B3LYP/6-31g, ver el apartado IV.1.3) de la estructuras **49** y **50**, realizadas por el grupo del Prof. López-Arbeloa no mostraron distorsión alguna del cromóforo BODIPY (Figura 84), debido a que dicho cromóforo, de

alta planaridad, se acomoda perfectamente en el “bolsillo” generado por el resto biarílico que, a su vez, se encuentra ortogonalmente dispuesto respecto a él.

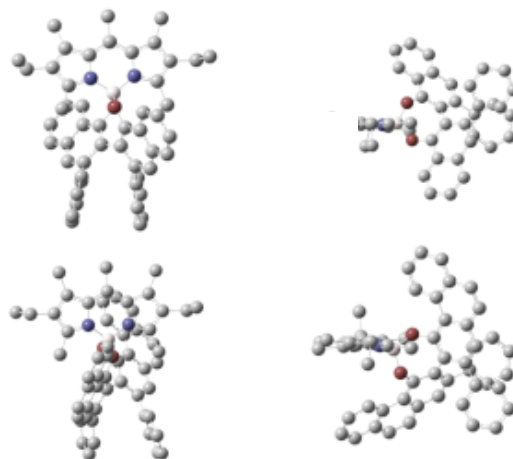


Figura 84. Geometrías optimizadas computacionalmente (PCM/B3LYP/6-31g) para **49** (arriba) y **50** (abajo), en dos perspectivas.

Como en los casos anteriores, los nuevos BODIPYs quirales espiránicos (*S*)-**49** y (*R*)-**50** fueron obtenidos de forma sencilla, con rendimientos del 66 y 55%, respectivamente, a partir de los correspondientes compuestos comerciales ((*S*)-VANOL o (*R*)-VAPOL, y BODIPY **46**), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la preparación de **45** (ver el apartado IV.7.2). Una vez más, los espectros de CD registrados para los nuevos BODIPYs quirales, basados en VANOL o VAPOL, resultaron ser análogos a los registrados para los BODIPYs basados en BINOL en condiciones de dilución similares, por lo que se decidió llevar a cabo el estudio de su actividad CPL que, también como en los casos anteriores, se realizó en colaboración con el grupo del Prof. Muller. La Tabla 13 muestra los resultados obtenidos para los nuevos BODIPYs quirales espiránicos en comparación con **45**, donde se observa un aumento apreciable del valor de $|g_{lum}|$ (desde $0.7 \cdot 10^{-3}$ para (*R*)-**45**, hasta $2.0 \cdot 10^{-3}$ para (*S*)-**49** o (*R*)-**50**). No obstante, no se llegó a alcanzar los valores de polarización circular conseguidos con (*R*)-**48** (ver la Tabla 12) o con (*S,S*)-**43** (ver la Tabla 9).

El rendimiento cuántico de fluorescencia de (*S*)-**49** resultó significativamente inferior al exhibido por (*R*)-**45**, lo que podría ser achacado a dos factores: (1) un aumento en la capacidad electrón-donadora del resto biarílico unido al boro al cambiar su estructura (de basado en BINOL, a basado en VANOL) y, (2) la posibilidad de giro libre de los grupos fenilo del resto basado en VANOL, que aumentaría la probabilidad de la

desactivación no radiativa. Respecto a lo primero, no parece que el cambio de BINOL a VAPOL (ambos basados en naftaleno) pueda producir efectos notables en la capacidad electrón-donadora de los restos basados en ambos biarenos, como así lo demuestran los correspondientes mapas de densidad electrónica calculados (B3LYP/6-31g, ver el apartado IV.1.3) para los orbitales HOMO y LUMO de ambos compuestos.

Tabla 13. Absorción y emisión diferencial de luz circularmente polarizada de **(R)**-**45**, **(S)**-**49** y **(R)**-**50** en CHCl_3 ($\sim 5 \cdot 10^{-6}$ y $\sim 2 \cdot 10^{-3}$ 10^{-2} M, respectivamente), y correspondientes coeficientes de extinción molar y rendimientos cuánticos de fluorescencia en CHCl_3 ($\sim 10^{-6}$ M).

BODIPY	$g_{abs} \cdot 10^3$	$g_{lum} \cdot 10^3$	$\epsilon \cdot 10^{-4} (\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$	$\phi (\%)$
(R) - 45	-0.83 (a ~ 525 nm)	+0.7 (a ~ 560 nm; $\lambda_{exc} = \sim 530$ nm)	5.8	46
(S) - 49	+1.30 (a ~ 525 nm)	+2.0 (a ~ 600 nm; $\lambda_{exc} = \sim 530$ nm)	5.6	11
(R) - 50	-0.62 (a ~ 530 nm)	+2.0 (a ~ 640 nm; $\lambda_{exc} = \sim 555$ nm)	5.2	53

Sin embargo, el rendimiento cuántico de fluorescencia se recupera al pasar de **(S)**-**49** (basado en VANOL) a **(R)**-**50** (basado en VAPOL), ambos con grupos fenilos en posiciones análogas, pero el segundo con mayor fusión de anillos aromáticos en su resto biarílico (basado en fenantreno en vez de en naftaleno, ver la Figura 83). Una vez más la posible diferencia en la capacidad donadora de electrones del resto biarílico hacia el átomo de boro no parece ser la causa del efecto observado, como así lo demuestran los mapas de densidades electrónicas calculados para el correspondiente HOMO y LUMO de **(R)**-**50**. Sin embargo, la conocida menor aromaticidad de los restos de antraceno del VAPOL (más pobres en electrones), cuando se comparan con los restos naftaleno del VANOL, podría facilitar la conjugación de dichos antracenos con los grupos fenilo unidos a ellos, lo que restringiría el giro libre de los fenilos, disminuyendo la probabilidad de desactivación no radiativa, y aumentando, por tanto, el rendimiento cuántico de fluorescencia.

Curiosamente, la perturbación quiral ejercida por el resto de VANOL de **(S)**-**49**, cuando se compara con el resto de BINOL de **(R)**-**45** debe ser mayor en el estado excitado emisor (ver la diferencia en los correspondientes valores de $|g_{lum}|$ en la Tabla 13) que en el fundamental (ver valores similares de $|g_{abs}|$ en la misma Tabla), mientras que el notable efecto producido por el resto de VAPOL de **(R)**-**50** a nivel de estado fundamental, no se traduce en un aumento considerable del efecto a nivel de estado excitado. Este efecto de perturbación quiral dinámica del cromóforo resulta interesante, ya que podría servir como diseño optimizado de futuras CPL-MOSs basadas en BODIPYs con grupos biarilo quirales unidos al boro. Sin embargo, estudios computacionales preliminares

llevados a cabo por el grupo del Prof. López-Arbeloa sobre alguno de estos BODIPYs espiránicos no muestran diferencias fundamentales en las estructuras de los estados fundamentales y excitados.

Por otro lado, también resultan muy interesantes las variaciones que los cambios en la estructura (incluida la configuración) del resto quiral perturbador producen en el signo de g_{lum} , en comparación con el que producen en el signo de g_{abs} , debido al interés tecnológico que presenta el poder controlar el sentido de la polarización circular de la emisión en CPL-MOSs.^{158,161} Una vez más, el origen de estos cambios de signo no es evidente, y los estudios preliminares llevados a cabo en colaboración con los grupos del Prof. Muller y del Prof. López-Arbeloa, no han arrojado todavía luz sobre esta cuestión.

II.3.3. Aproximación al desarrollo de sistemas para la transferencia altamente eficiente de energía de excitación basados en BODIPYs espiránicos

II.3.3.1. Introducción

El desarrollo de sistemas multicromofóricos capaces de conseguir de manera eficiente transferencia de energía de excitación (EET), desde uno o varios cromóforos donadores a un cromóforo aceptor unido covalentemente a ellos (*i.e.*, casetes moleculares) ha adquirido un gran interés en los últimos años, ya que estas moléculas resultan de gran utilidad en el desarrollo de materiales fotónicos avanzados para ciertas tecnologías de interés, como la acumulación y/o transformación de energía solar, los láseres de colorante, los agentes de contraste para bioimagen, o las sondas biológicas.¹⁸⁴

Igualmente, el desarrollo de casetes moleculares basados en BODIPY resulta especialmente interesante,¹⁸⁵ ya que estos cromóforos suelen tener unos desplazamientos

¹⁸⁴ (a) Huang, X.; Han, S.; Huang, W.; Sanyang, H.; Xiaogang, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 173; (b) Yuan, L.; Weiyang, L.; Zheng, K.; Zhu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 1462; (c) Yoshini, A.; Takeharu, N. *Microscopy* **2013**, 62, 419; (d) Hohbein, J.; Craggs, T. D.; Cordes, T. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1156; (e) Kärkäs, M. D.; Johnston, E. V.; Verho, O.; Akermark, B. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 100; (f) Kumar, N.; Bhalla, V.; Kumar, M. *Analyst* **2014**, 139, 543; (g) Hu, H.-Y.; Gerigh, S.; Reither, G.; Subramanian, D.; Mall, M. A.; Plettenburg, O.; Carsten, S. *Biotechnol. J.* **2014**, 9, 266; (h) Algar, W. R.; Hyungki, K.; Menditz, I. L.; Hildebrandt, N. *Cood. Chem. Rev.* **2014**, 263-264, 65; (i) Durán-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A. R.; García Moreno, I.; Gartzia-Rivero, L.; de la Moya, S.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Ortiz, M. J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11382. Ver también la ref. 168b.

¹⁸⁵ (a) Wu, L.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9156 (b) Han, J.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, K.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1642; (c)

de Stokes muy pequeños (alrededor de 600 cm^{-1}), por lo que pueden experimentar procesos no deseados de reabsorción de la luz emitida, lo que puede limitar su empleo en determinadas aplicaciones, principalmente en tecnologías avanzadas en bioimagen.¹⁸⁶ Sin embargo, el desarrollo de casetes en general, y de casetes basados en BODIPY en particular, requiere una fina ingeniería molecular, ya que los cromóforos involucrados deben conservar su identidad en la estructura molecular (no deben estar conjugados electrónicamente), y deben ser estructuralmente y fotofísicamente apropiados para experimentar un mecanismo eficiente para la EET.¹⁸⁷ Así, para conseguir una EET eficiente mediante el denominado mecanismo de Dexter se necesita solapamiento de orbitales entre los cromóforos involucrados (intercambio electrónico por interacción de corto alcance),¹⁸⁸ mientras que para conseguir una EET eficiente mediante el denominado mecanismo TBET (*Through-bond energy transfer*), que implica la separación del donador y aceptor a través de un simple enlace sencillo, se requiere de espaciadores rígidos e insaturados, lo que también parecen implicar un intercambio electrónico por solapamiento orbitalario. Asimismo, la EET también se puede producir mediante el mecanismo *de transferencia de energía mediante resonancia de Förster* (FRET), también conocido como *de transferencia de energía a través del espacio*, que requiere: (1) distancias cortas entre cromóforos, (2) solapamiento espectral entre la banda de emisión del donador y la de absorción del aceptor, y (3) una orientación adecuada de los momentos dipolares de las transiciones electrónicas involucradas para permitir un acoplamiento dipolo-dipolo efectivo (interacción de largo alcance).¹⁸⁹

En relación con el desarrollo de casetes basados en BODIPY, Ziessel ha establecido un diseño efectivo para los mismos (**a** en la Figura 85) consistente en la unión directa de cromóforos donadores, basados en poliareno, al átomo de boro del BODIPY, que actúa como aceptor, evitando así la conjugación electrónica entre poliareno y

Xiao, Y.; Zhang, D.; Qian, X.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Martín, V.; Pérez-Ojeda, M. E.; Bañuelos, J.; Gartzia, L.; López-Arbeloa, I. *Chem. Commun* **2011**, 47, 11513; (d) Qu, X.; Liu, Q.; Ji, H.; Chen, H.; Zhou, Z.; Shen, Z.; *Chem. Commun* **2012**, 48, 4600; (e) Gartzia-Rivero, L.; Yu, H.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Xiao, Y. *Chem.-Asian J.* **2013**, 8, 3133; (f) Collado, D.; Ramón, P.; Vida, Y.; Nájera, F.; Sen, P.; Pischel, U.; Pérez-Inestrosa, E. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 797.

¹⁸⁶ Mizuno, T.; Umezawa, K.; Shindo, Y.; Citterio, D.; Oka, K.; Suzuki, K. *J. Fluoresc.* **2013**, 232, 1007.

¹⁸⁷ P.e., ver: (a) Wan, C.-W.; Burghart, A.; Chen, J.; Bergström, F.; Johansson, L. B.-A.; Wolford, M. F.; Kim, T. G.; Topp, M. R.; Hochstrasser, R. M.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4430; (b) Kim, T. G.; Castro, J. C.; Loudet, A.; Jiao, J. G.-S.; Hochstrasser, R. M.; Burgess, K.; Topp, M. R. *J. Phys. Chem. A*, **2006**, 110, 20; (c) Zhao, Y.; Zhang, Y.; Lv, X.; Liu, Y.; Chen, M.; Wang, P.; Liu, J.; Guo, W. *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 13168; (d) Yin, S.; Leen, V.; Jackers, C.; Beljonne, D.; Van Averbek, B.; Van der Auweraer, M.; Boens, M.; Dehaen, W. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13247.

¹⁸⁸ Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 836.

¹⁸⁹ Förster, T. *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, 27, 7.

BODIPY.¹⁹⁰ Sin embargo, el posible movimiento conformacional existente en dicho diseño (ver la Figura 85) puede influir negativamente en la fluorescencia de los casetes basados en él, así como en la eficiencia del proceso de EET (especialmente, cuando los conectores que unen los cromóforos donadores al boro son lo suficientemente flexibles).

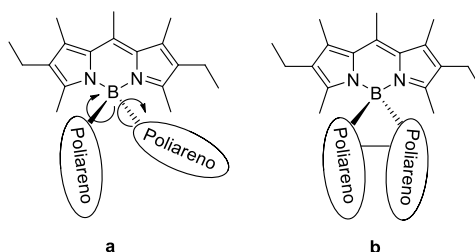


Figura 85. Casetes basados en BODIPY/poliareno mediante funcionalización del boro: movimiento conformacional vs. diseño espiránico.

La interesante estructura de los BODIPYs espiránicos desarrollados en el apartado anterior, donde un cromóforo BODIPY se encuentra dispuesto ortogonalmente a un cromóforo *doble* basado en poliareno (el resto de biarilo), y donde la movilidad conformacional de dichos cromóforos está restringida por la naturaleza del puente espiránico que los mantiene unidos, podría resultar de interés como diseño de partida para el desarrollo de casetes moleculares BODIPY/poliareno de alta eficiencia (*cf.* la Figura 77 con **b** en la Figura 85). Este objeto de estudio, no planteado inicialmente dentro del objetivo general de este capítulo, pero surgido de sus resultados, se enmarca perfectamente en el tema de la tesis, es decir en el desarrollo de estructuras quirales sostenibles para aplicaciones tecnológicas avanzadas, por lo que nos planteamos su abordaje.

Para ello, nos propusimos estudiar el distinto comportamiento casete del compuesto espiránico **45** (casete BODIPY/naftaleno; ver la Figura 77) en comparación con el posible casete BODIPY/naftaleno análogo de mayor flexibilidad conformacional **51** (Figura 86). Ambos potenciales casetes están basados en *O*-BODIPY en vez de en *C*-BODIPY, que es la situación habitual para el diseño de casetes BODIPY basados en la funcionalización a través del átomo de boro.

¹⁹⁰ (a) Harriman, A.; Izzet, G.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10868; (b) Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10231; (c) Goze, C.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 313; (d) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Haefele, A.; Harriman, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11330.

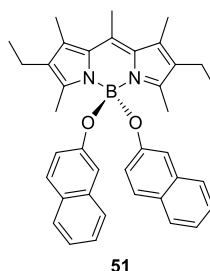


Figura 86. Posible casete BODIPY/naftaleno de alta flexibilidad conformacional

II.3.3.2. Resultados

El BODIPY **51** se obtuvo fácilmente a partir de 2-naftol y **46**, siguiendo la misma metodología aplicada para la obtención de los BODIPYs quirales espiránicos (ver el apartado IV.7.2; rendimiento de 78%).

La comparación de los espectros de absorción UV-Vis de **45** ((*R*)- o (*S*)-**45**) y **51** con las de las unidades cromofóricas individuales que los componen (BODIPY **46**, BINOL y 2-naftol), muestra que los espectros de los primeros son prácticamente la suma de los espectros de las unidades monocromofóricas en las que se basan sus estructuras (Figura 87). Por tanto, no existen acoplamientos electrónicos significativos entre los cromóforos involucrados en **45** y en **51**, al menos en el estado fundamental, como era de esperar por el papel que tiene el boro en estos casetes basados en BODIPY (evitar la conjugación electrónica entre cromóforos).¹⁹⁰

La simulación de los espectros de absorción de **45** mediante el método DFT tiempo-dependiente (TD-DFT) por parte del grupo del Prof. Íñigo López-Arbeloa, y llevada a cabo a un mayor nivel que los cálculos DFT anteriormente realizados (B3LYP/6-31+g* en vez de /6-31g; ver el apartado IV.1.3) predice también el mencionado aislamiento de cromóforos. Esta simulación indica la participación de orbitales moleculares localizados exclusivamente en el resto de poliareno (biarilo) o de BODIPY para las principales transiciones asociadas a cada banda de absorción (Figura 88). Por tanto, la excitación selectiva de cromóforos, requerida para la actuación de **45** como casete debería ser posible. Esta situación es distinta al resultado aflorado de los cálculos de menor nivel realizados previamente sobre **45**, donde se apreciaba una significativa extensión del orbital HOMO hacia el resto de biarilo (ver la Figura 80).

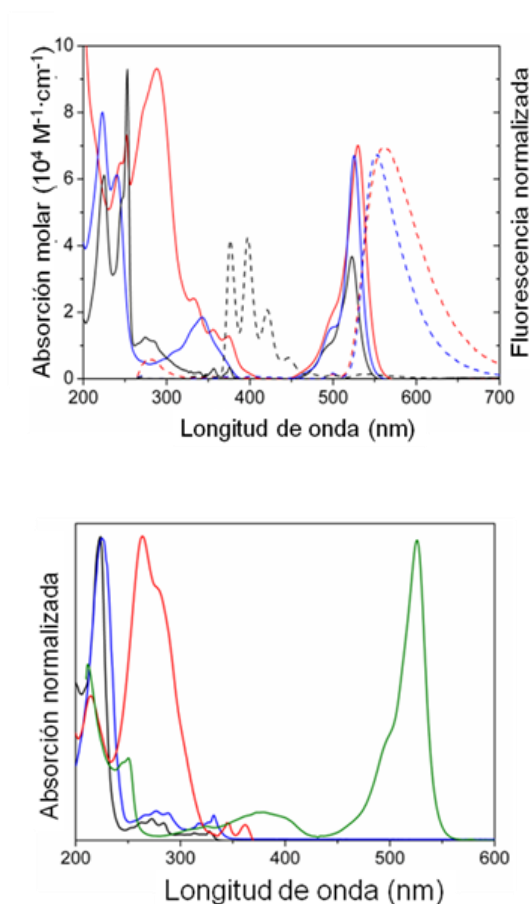


Figura 87. Arriba: Espectros de absorción (línea continua) y fluorescencia (discontinua) para **45** (azul), **50** (rojo) y **51** (negro) bajo radiación UV (250 nm) en hexano ($1 \cdot 10^{-6} \text{ M}$). Debajo: Espectros de absorción de BINOL (azul), VAPOL (rojo), 2-naftol (negro) y **46** (verde), en hexano ($1 \cdot 10^{-6} \text{ M}$).

La excitación selectiva de los cromóforos naftaleno (irradiación UV) de **51** da lugar a la emisión de dicho cromóforo, sin detectarse fluorescencia proveniente del cromóforo BODIPY (ver la Figura 87); sin embargo, la misma excitación en **45**, da lugar a una única señal fluorescente proveniente del cromóforo BODIPY (ver la Figura 87). De hecho, el rendimiento cuántico de fluorescencia de **45** es prácticamente el mismo bajo excitación directa del cromóforo BODIPY (irradiación Vis), que bajo excitación de los cromóforos

naftaleno de su resto biarílico (irradiación Vis vs. UV; ver la Tabla 14), lo que indica una eficiencia en el proceso de EET de ~100%.¹⁹¹

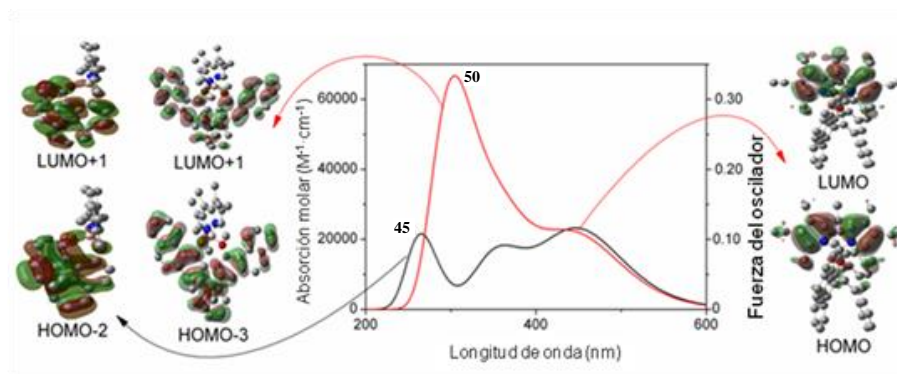


Figura 88. Simulación del espectro de absorción (TD PCM/B3LYP/6-31+g*) de **45** (negro) y **50** (rojo) y los orbitales moleculares principales involucrados en las bandas de absorción.

Tabla 14. Comportamiento casete de los BODIPYs **45**, **50** y **51** en hexano.

BODIPY	λ_{abs} (nm)	$\epsilon_{max} \cdot 10^{-4}$ (M ⁻¹ ·cm ⁻¹)	λ_{fl} (nm)	ϕ (%)	$\Delta\nu_{St}$ (cm ⁻¹)
45	523.0	6.7	546.0 ^{a,b}	89 ^{a,b}	800 ^a
	225.0	8.0			26130 ^{b,c}
50	530.0	6.8	552.0 ^{a,b}	94 ^{a,b}	750 ^a
	288.0	9.3	404.0 ^b	0.6 ^b	9970 ^b 16600 ^{b,c}
51	523.0	3.8	540.0 ^a	0.56 ^a	600 ^a
	250.0	9.4	398.0 ^b	0.19 ^b	14880 ^b

^aBajo irradiación Vis (470 nm). ^bBajo irradiación UV (250 nm). ^cDesplazamiento *pseudo* Stokes.

El proceso de EET observado debe de tener lugar por el mecanismo FRET, teniendo en cuenta la posibilidad de superposición espectral entre las transiciones de mínima energía correspondientes a la banda de emisión del cromóforo donador (basado en naftaleno) y las transiciones más energéticas correspondientes a la banda de absorción del cromóforo aceptor BODIPY (p.e., la transición $S_0 \rightarrow S_2$),¹⁹² la proximidad espacial de los cromóforos involucrados y, lo más importante, la falta de solapamiento orbital, que

¹⁹¹ Calculada dividiendo el rendimiento cuántico de fluorescencia del cromóforo aceptor obtenida por excitación del donador, entre el rendimiento cuántico de fluorescencia del cromóforo aceptor obtenida por su excitación directa.

¹⁹² Harriman, A.; Mallo, L. J.; Goeb, S.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4553.

evita el intercambio electrónico requerido para los mecanismos Dexter o TBET, debido a la separación impuesta por el boro tetraédrico. De hecho, la eficiencia de la EET de **45** es prácticamente la misma cuando se disminuye la temperatura hasta, incluso, 77 K, donde el intercambio electrónico, un proceso que requiere la superación de una barrera energética, está prácticamente anulado (ver la Figura 89).¹⁹³

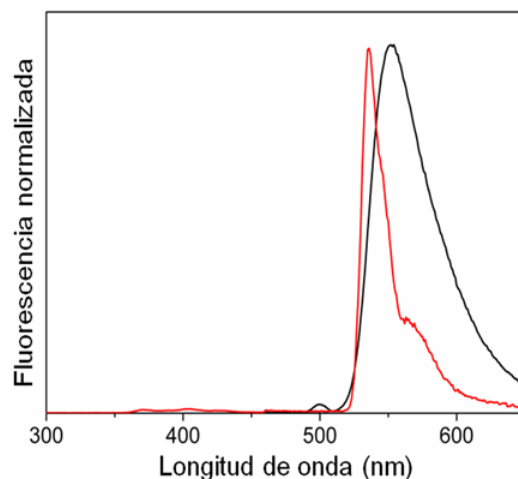


Figura 89. Espectro de fluorescencia de **45** bajo irradiación UV (excitación del resto de BINOL) a 293 K (negro) y a 77 K (rojo). El desplazamiento observado, así como el estrechamiento de la banda, se debe al enfriamiento.

Los requisitos del FRET mencionados también están presentes en **51** que, sin embargo, no muestra comportamiento casete alguno (ver la Figura 87 y la Tabla 14), demostrando que una disposición espacialmente fijada de los cromóforos involucrados es crucial para conseguir una EET eficiente en estos casetes basados en *O*-BODIPY.

Por tanto, el mayor movimiento conformacional de los poliarenos de **51** debe dar lugar a una dispersión de orientaciones entre los cromóforos donadores (naftalenos) y el cromóforo aceptor (BODIPY), que debe de influir negativamente en el promedio de los momentos de transición involucrados en el fenómeno EET. Esta orientación mutua es un factor clave para modular la eficiencia del FRET. Así, la orientación de dipolos fijada en la estructura espiránica (conformación restringida) de **45** debe de ser altamente apropiada para promover el proceso FRET en dicho compuesto (los cálculos teóricos realizados

¹⁹³ (a) Iehl, J.; Nierengarten, J. F.; Harriman, A.; Bura, T.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 988; (b) Bai, D.; Benniston, A. C.; Hagon, J.; Lemmetyinen, H.; Tkachenko, N. V.; Clegg, W.; Harrington, R. W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 4447.

predicen una orientación prácticamente ortogonal entre las unidades de poliareno y de BODIPY, impuesta por el espaciador espiránico que los une).

El mencionado movimiento conformacional también debe de explicar la menor eficiencia de fluorescencia de **51** cuando se compara con **45** por excitación directa del cromóforo BODIPY (56 vs. 89%; ver la Tabla 14). En esta línea, es conocido que la rigidez estructural suele mejorar la capacidad fluorescente, ya que la flexibilidad posibilita vías de desexcitación no radiativas competitivas. El mayor movimiento conformacional del *O*-BODIPY **51** (nótese la presencia de puentes de oxígeno, altamente flexibles) también explica su nulo comportamiento como casete cuando se compara con *C*-BODIPY análogos, de menor flexibilidad conformacional.

Con objeto de comprobar la bondad del diseño espiránico en el desarrollo sintético sencillo, altamente sostenible, de casetes basados en *O*-BODIPY, hemos estudiado el comportamiento del BODIPY espiránico **50**, basado en VAPOL.

Como en el caso de **45**, el estudio comparativo de los espectros de absorción de **51**, VAPOL y **45** (ver la Figura 87 y la Tabla 14) muestra el deseado aislamiento electrónico de cromóforos, requerido para un buen comportamiento como casete. Este aislamiento también es predecido por el cálculo computacional TD-DFT de los orbitales involucrados en las principales transiciones de absorción (ver la Figura 88). La excitación selectiva del resto de VAPOL de **50** (irradiación UV), posibilitada por el mencionado aislamiento de cromóforos, permite la detección de emisión residual de dicho resto poliarénico ($\phi = 0.6\%$; ver la Figura 87 y la Tabla 14), en comparación con la relativamente eficiente emisión de VAPOL aislado bajo irradiación en las mismas condiciones ($\phi = 35\%$). La mencionada emisión residual permite ahora una determinación más fiable de la eficiencia del proceso de EET,¹⁹⁴ que es aproximadamente del 98%. De manera significativa, el alto rendimiento cuántico de fluorescencia del BODIPY precursor comercial **46** se mantiene prácticamente intacto en el casete **50** (94%, ver la Tabla 14), lo que sugiere que el fragmento voluminoso de VAPOL está muy bien acomodado en su estructura molecular, es decir sin afectar a la planaridad del cromóforo BODIPY, como ya había puesto de manifiesto en la modelización computacional mostrada en la Figura 88.

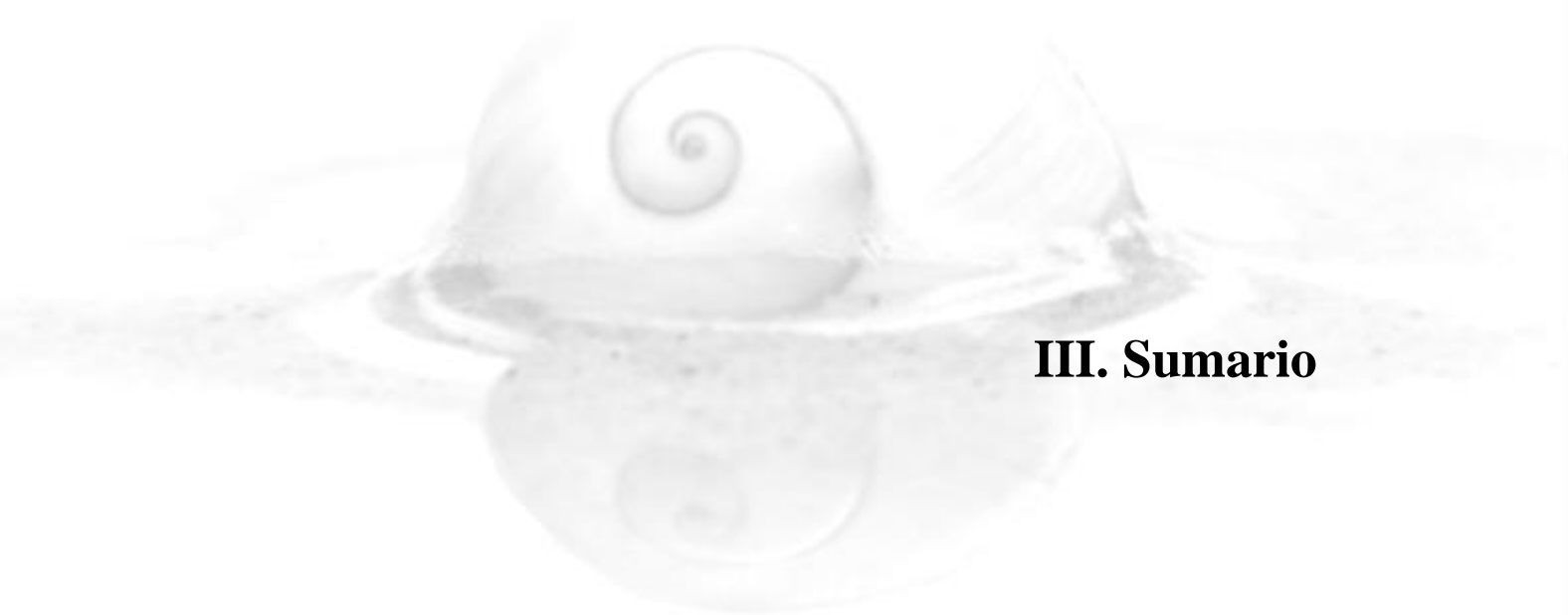
¹⁹⁴ La eficiencia EET calculada como $100 \cdot [1 - (\phi^0/\phi)]$, donde ϕ^0 y ϕ expresan los rendimientos cuánticos de fluorescencia del cromóforo donador aislado y unido al aceptor, respectivamente (ver la ref. 185a)



II.4. Conclusiones

Se ha demostrado que la funcionalización de BODIPYs de alta accesibilidad, sintética o comercial, con diaminas o dioles quirales de simetría C_2 , a través de sencillos procesos de sustitución nucleófila, permite la obtención eficiente de BODIPYs quirales con interesantes propiedades fotofísicas, concretamente bis(3-aminoBODIPY)s basados en diamina quiral y *O*-BODIPYs espiránicos basados en diol quiral.

1. Se ha demostrado y explicado la capacidad que tienen los bis(3-aminoBODIPY)s quirales para adoptar conformaciones helicoidales estables con inducción de la quiralidad axial, donde puede establecerse un efectivo acoplamiento de excitón entre los cromóforos BODIPY, para generar señales dicroicas de alta calidad (intensas y claramente biseñalizadas) por absorción de luz visible. Este fenómeno, unido a la potencial dependencia de dichas señales con la estructura helicoidal, hace a los bis(3-aminoBODIPY)s, compuestos de interés para el desarrollo de aplicaciones tecnológicas avanzadas (*sensing*, bioimagen, etc.) basadas en señalización por CD.
2. Se ha demostrado que los nuevos BODIPYs quirales desarrollados son capaces de emitir luz circularmente polarizada mediante fluorescencia visible en disolución, con valores de g_{lum} similares a los obtenidos para las mejores CPL-MOSs descritas hasta el momento.
3. Se ha demostrado que el nuevo diseño estructural de *O*-BODIPYs basado en bifenol quiral de simetría C_2 resulta muy interesante para conseguir perturbar quiralmente a cromóforos BODIPY sin distorsionar su planaridad, lo que permite la obtención eficiente de CPL a partir de una MOS de fácil acceso sintético. En este sentido, el *O*-BODIPY **50** aúna: (1) sostenibilidad sintética; (2) eficiencia en la polarización circular de la emisión y, (3) alto rendimiento cuántico de fluorescencia, lo que le convierte en una de las mejores CPL-MOSs descritas hasta el momento, de potencial interés para el desarrollo de ciertas tecnologías avanzadas basadas en CPL de MOSs en disolución (p.e., colorantes para técnicas de imagen por microscopía de fluorescencia circularmente polarizada, aún por desarrollar).
4. El diseño basado en *O*-BODIPY quiral anteriormente mencionado también resulta muy interesante para el acceso sencillo a sistemas sostenibles para la transferencia eficiente de energía de excitación basados en BODIPY, de importante aplicación en el desarrollo de múltiples aplicaciones tecnológicas avanzadas (acumuladores/conversores de energía solar, *sensing*, bioimagen, etc.)



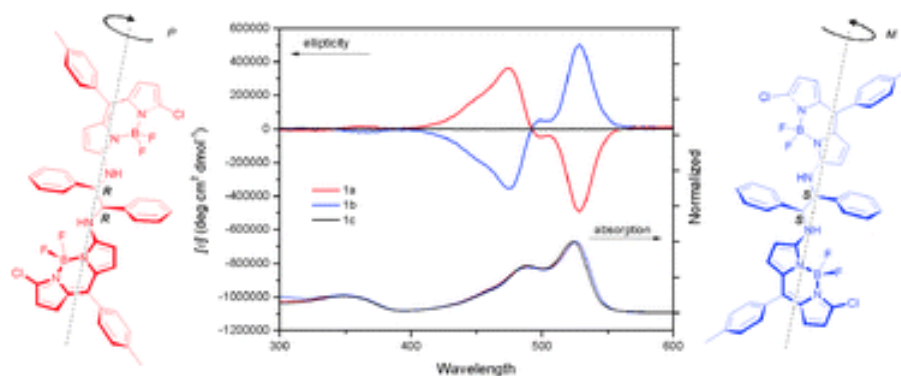
III. Sumario

Se han desarrollado varias estructuras moleculares, quirales y sencillas, en base a condicionantes de alta eficiencia sintética, y por tanto de alta sostenibilidad económica y medioambiental, que han servido para:

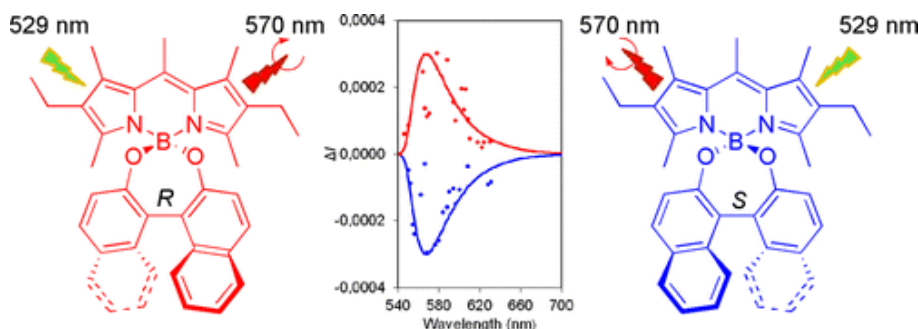
- (1) La preparación de un sistema catalítico heterogéneo, eficiente y altamente reutilizable, para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos. Este sistema, un PS entrecruzado y funcionalizado con bis(hidroxietopinamida) quiral, tiene interés para la potencial transferencia de la mencionada reacción asimétrica, de indudable utilidad sintética, a la industria, mediante el empleo de reactores catalíticos de lecho fluidizado de alta reutilización. Además, estos sistemas podrían servir de punto de partida para el desarrollo de otros similares, altamente reutilizables, de aplicación efectiva a procesos asimétricos diferentes, pero que también requieren del empleo de catalizadores quirales organozíncicos. ((a) Márquez Sánchez-Carnerero, E. M.; de las Casas Engel, T.; Lora Maroto, B., de la Moya Cerero, S. *Chirality* **2011**, 23, 523; (b) Sánchez Carnerero, E. M.; de las Casas Engel, T., Lora Maroto, B., de la Moya Cerero, S. *Chirality* **2012**, 24, 255; (c) de las Casas Engel, T.; Márquez Sánchez Carnerero, E. M., Sokolovskaya, E.; Gayardo-Araya, C. M.; Moreno Jiménez, F.; Lora Maroto, B.; de la Moya Cerero, S. *Chirality* **2012**, 24, 771.)



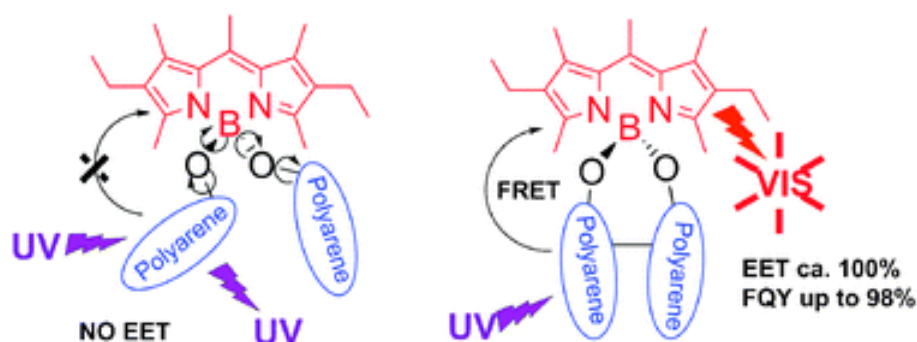
- (2) Para el desarrollo de un bis(BODIPY) quiral configuracionalmente lábil, que puede servir para aplicaciones fotónicas avanzadas basadas en la variación de la absorción diferencial de luz circularmente polarizada mediante variaciones conformacionales selectivas mediadas por estímulos externos (*sensing* basado en CD de sistemas configuracionalmente lábiles). (Sánchez-Carnerero, E. M.; Moreno, F.; Maroto, B.; Agarrabeitia, A. R.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López-Arbeloa, I.; Ortiz, M. J.; de la Moya, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11641.)



- (3) Para el establecimiento de nuevos diseños estructurales para CPL-MOSs basadas en BODIPY, de alto valor para el desarrollo de interesantes tecnologías avanzadas que requieren de la fluorescencia circularmente polarizada de MOSs en disolución, algunas de ellas aún por desarrollar (p.e., la microscopía de fluorescencia CPL). ((a) Sánchez-Carnerero, E. M.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J.; Vo, B. G.; Muller, G.; de la Moya, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3346; (a) Sánchez-Carnerero, E. M.; Agarrabeitia, A. R.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Muller, G.; Ortiz, M. J.; de la Moya, S. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21.



- (4) Para el establecimiento de nuevos diseños estructurales para la consecución de sistemas moleculares para la transferencia altamente eficiente de energía de excitación basados en BODIPY, de reconocida aplicación en múltiples tecnologías fotónicas (p.e., en la conversión eficiente de energía solar). (Sánchez-Carnerero, E. M.; Gartzia Rivero, L.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; de la Moya, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12765.)





IV. Parte experimental

IV.1. Consideraciones generales

IV.1.1. Procedimientos de síntesis y caracterización

Los disolventes empleados se han purificado y secado según los procedimientos habituales descritos para cada caso. Los reactivos utilizados se adquirieron de distintas casas comerciales y se han empleado sin purificaciones adicionales.

El control del progreso de todas las reacciones se ha llevado a cabo por CCF, empleando reveladores estándar en el caso de los productos incoloros o poco coloreados, y revelado mediante irradiación UV en el caso de compuestos π -conjugados. Cuando dicho control es crucial (p.e., en la síntesis de intermedios reactivos que no se aíslan), se indica en el correspondiente procedimiento experimental.

Para la separación y purificación de productos mediante cromatografía de elución se ha utilizado como soporte gel de sílice Merck-60 (230-400 mesh ASTM) o alúmina neutra (70-290 mesh ASTM). Para la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa se han empleado cromatofolios de gel de sílice 60 F₂₅₄ con soporte de aluminio.

Los espectros de RMN se han registrado en un espectrómetro de 300 MHz para ¹H RMN y 75 MHz para ¹³C RMN, a 22 °C, utilizando la señal residual del disolvente como referencia interna. Se ha utilizado la técnica DEPT 135° para la asignación del tipo de carbono (C, CH, CH₂ o CH₃). Se expresa el desplazamiento químico, δ , la multiplicidad de los sistemas de espines (s, d, t, c, q, m, etc.) y el valor de las constantes de acoplamiento (*J*). En algunos casos muy evidentes, se ha indicado el tipo del sistema de espines en ¹H RMN (AB, ABX₃, etc.), pero en la mayoría de los casos se ha preferido solo describir a los multipletes como combinación de multiplicidades sencillas (p.e., dd o dt) y según su apariencia en el espectro (p.e., t para dd no resueltos).

Los espectros de FTIR se han registrado en CHCl₃, restando las señales procedentes del disolvente. Se expresa el número de ondas (ν) y la intensidad de la señal d (débil), m (media), f (fuerte) y mf (muy fuerte).

Los espectros de masas se han registrado utilizando las técnicas de ionización EI o ESI, tanto para MS de resolución normal, como de alta resolución (HRMS).

El análisis por CG se ha realizado a 120 °C en un cromatógrafo equipado con una columna capilar de goma de silicona (SGL-1) y un FID, con nitrógeno como gas portador. El análisis por HPLC quiral se ha realizado a temperatura ambiente con una columna capilar Chiralpak IC o IA y un DAD, utilizando hexano/isopropanol (98:2) como fase móvil.

El análisis cuantitativo de C, H y N se ha realizado utilizando un analizador elemental de combustión. Se ha utilizado la composición en N de los PS funcionalizados con ligandos basados en bis(hidroxiamida) para la determinación del factor de funcionalización en ligando quiral (*f*) de dichos polímeros.

IV.1.2. Propiedades fotofísicas y quiroópticas

Los espectros de absorción UV-Vis fueron registrados en un espectrofotómetro Varian modelos CARY 50 Conc y CARY 4E. Las medidas de fluorescencia han sido realizadas empleando un espectrofluorímetro Spex FluoroLog 3-22. Todas estas medidas de absorción y fluorescencia se han realizado utilizando disoluciones diluidas (micromolar) en cubetas de cuarzo de 1 cm de camino óptico. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia se han determinado en disoluciones desgasificadas, utilizando la ecuación:

$$\frac{\phi}{\phi_{Ref}} = \frac{\int I d\lambda}{\int I_{Ref} d\lambda} \cdot \frac{A_{Ref, exc}}{A_{exc}} \cdot \left(\frac{n}{n_{Ref}}\right)^2$$

donde A_{exc} es la absorbancia de excitación, $\int I d\lambda$ es la intensidad numéricamente integrada de los espectros de luminiscencia, y n es el índice de refracción de la solución. El subíndice *Ref* denota a los valores para la referencia utilizada. En nuestro caso se han utilizado como referencia: BODIPY comercial 2,6-dietil-4,4-difluoro-1,3,7,8-

pentametilBODIPY en etanol ($\phi_{Ref} = 0.83$)¹⁹⁵ y sulfato de quinina en H₂SO₄ 0.05 M ($\phi_{Ref} = 0.55$)¹⁹⁶ para irradiación visible y antraceno en etanol ($\phi_{Ref} = 0.24$)¹⁹⁷ para radiación UV.

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241 (se ha indicado la concentración utilizada, c , expresada en g/100 mL).

Los espectros de CD fueron registrados en un espectropolarímetro Jasco modelo J-715 utilizando celdas de cuarzo de 1 cm de camino óptico.

Los espectros de CPL fueron registrados por el grupo del Prof. Muller de la San José State University (EE.UU.), utilizando una metodología e instrumentación descritas previamente por este grupo.¹⁹⁸ Todas estas medidas de espectroscopía de CPL se han realizado utilizando disoluciones en cloroformo (milimolar) en cubetas de cuarzo de 1 cm de camino óptico. La determinación de la longitud de onda óptima para la irradiación se realizó mediante el registro previo del espectro de excitación de la disolución.

IV.1.3. Cálculos computacionales

Para la modelización de estructuras en estado fundamental se ha utilizado la teoría del funcional de densidad (DFT, *Density Functional Theory*), usando el funcional híbrido B3LYP con los *set* de funciones 6-31g o 6-31+g*, y considerando el efecto dieléctrico del disolvente (hexano o cloroformo) mediante el modelo del continuo polarizable (PCM, *polarizable continuum model*); es decir, PCM/B3LYP/6-31g y PCM/B3LYP/6-31+g*.

Para la simulación de los espectros de absorción se ha utilizado el método tiempo-dependiente (TD), y los métodos de cálculo PCM/B3LYP/6-31g y PCM/B3LYP/6-31+g* anteriormente comentados.

Todos estos cálculos computacionales han sido realizados por el grupo del Prof. Íñigo López-Arbelo de la Universidad del País Vasco, mediante la utilización del *software*

¹⁹⁵ (a) Shah, M.; Thangaraj, . K.; Soong, M.-L.; Wolford, L. T.; Boyer, J. H.; Politzer, I. R.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom Chem.* **1990**, *1*, 389, (b) Pavlopoulos, T. G.; Boyer, J. H.; Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M. L. *Appl. Optics* **1990**, *29*, 3885.

¹⁹⁶ Meech, S. R.; Phillips, D. C. *J. Photochem.* **1983**, *23*, 193.

¹⁹⁷ Windsor, W. R.; Dawson, M. W. *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 3251.

¹⁹⁸ Brunet, E.; Jiménez, L.; de Victoria-Rodríguez, M.; Luu, V.; Muller, G.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C. *Microporous and Mesoporous Mater.* **2013**, *169*, 222., y referencias allí citadas.

Gaussian 09,¹⁹⁹ disponible en el centro de cálculo “arina” de la Universidad del País Vasco.

IV.1.4. Otras consideraciones

Solo se ha descrito el R_f y siempre referido a gel de sílice como soporte, para los compuestos basados en BODIPY, por ser este factor habitual en la descripción y caracterización de estos compuestos altamente coloreados.

La caracterización de las cetopinamidas (intermedio sintético) solo se ha realizado por RMN.

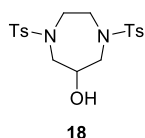
Para los nombres de los compuestos basados en BODIPY, así como para los nombres de los compuestos basados en biciclo[2.2.1]heptano, y con objeto de hacer dichos nombres lo más inteligibles posible, se ha preferido utilizar las abreviaturas BODIPY y norbornano, respectivamente, frente a los nombres IUPAC, tanto para cadenas principales como para radicales. Por razones idénticas, para los BODIPYs espiránicos se ha preferido utilizar la raíz bifenoxi para nombrar dobles radicales dioxilo basados en dihidroxibiarilo, o la raíz alcanodioxo para dobles radicales dioxilo basados en diol.

¹⁹⁹ Gaussian 09: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

IV.2. Síntesis de aminas basadas en 1,4-diazepano

IV.2.1. 1,4-Diazepan-6-ol (20)¹¹⁸

IV.2.1.1. 1,4-Bis-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,4-diazepan-6-ol (18)

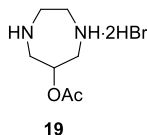


En un matraz de 1 L provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y septum de goma se disuelven 12.23 g (33.19 mmol) de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]etan-1,2-diamina²⁰⁰ (**17**) en 350 mL de etanol absoluto y se añade una disolución de 5.61 g (100 mmol) KOH en 50 mL de etanol absoluto. La mezcla se refluje durante 5 min observándose la formación de un precipitado blanco. Entonces se añade una disolución de 7.85 g (36.0 mmol) 2,3-dibromopropan-1-ol en 50 mL de etanol absoluto. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 7 h. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se recrystaliza de metanol obteniéndose 11.31 g (80%) de **16**. Sólido blanco. Los datos espectroscópicos concuerdan con los descritos previamente en la bibliografía.¹¹⁸

IV.2.1.2. Dihidrobromuro de acetato de 1,4-diazepan-6-ilo (19)¹¹⁸

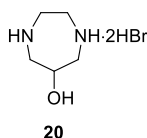
En un matraz de 500 mL provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo, se disuelven 7.97 g (18.8 mmol) de **18** en 124.0 mL de una disolución de HBr en ácido acético al 33% y se adicionan 1.84 mL (21.1 mmol) de anhídrido acético, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se adicionan 8.35 g (88.7 mmol) de fenol y la mezcla se calienta a 60 °C durante 6 h. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se disuelve en 20 mL de éter etílico y 150 mL de etanol absoluto, observándose la aparición de un precipitado blanco

²⁰⁰ Stetter, H.; Roos, E.-E. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 566.



que se aísla por filtración, obteniéndose 5.76 g (96%) de **19**. Sólido blanco. Este compuesto se utilizó en la posterior etapa de síntesis sin purificar. Los datos espectroscópicos concuerdan con los descritos previamente en la bibliografía.¹¹⁸

IV.2.1.3. Dihidrobromuro de 1,4-diazepan-6-ol (**20**)



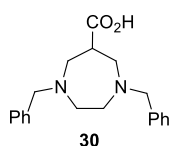
En un matraz de 100 mL provisto de agitador magnético y refrigerante de reflujo, se disuelven 2.74 g (8.6 mmol) de **19** en 20 mL de agua, la mezcla se mantiene a reflujo durante 3 días. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se recrystaliza de una mezcla de MeOH y AcOEt, obteniéndose 2.13 g (89%) de **20**. Sólido blanco. Los datos espectroscópicos concuerdan con los descritos previamente en la bibliografía.¹¹⁸

IV.2.2. 6-([[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,4-diazepano (**33**)¹²²

IV.2.2.1. Ácido 1,4-dibencil-1,4-diazepano-6-carboxílico (**30**)

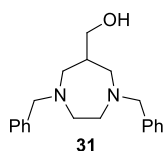
En un matraz de 250 mL provisto de agitador magnético, septum de goma y refrigerante de reflujo, bajo atmósfera de argón, se disuelven 4.04 g (16.4 mmol) de ácido 3-bromo-2-(bromometil)propiónico (**28**)²⁰¹ en CHCl₃ (50 mL), la disolución se enfría a 0 °C y sobre la misma se adiciona gota a gota una disolución de 3.94 g (16.4 mmol) *N,N'*-dibenciletilendiamina (**29**) y 3.65 g Et₃N (36.1 mmol) en CHCl₃ (15 mL). Después de la adición, la mezcla se refluje durante 5 h. Transcurrida la reacción, y una vez alcanzada la temperatura ambiente, la mezcla se lava con agua (3 × 15 mL), la fase orgánica se seca

²⁰¹ Hicks, M. R.; Rullay, A. K.; Pedrido, R.; Crout, D. H.; Pinheiro, T. J. T. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 3726.



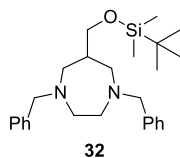
con Na_2SO_4 anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 4.19 g (79%) de **30**. Aceite marrón pálido. Este compuesto se utilizó en la posterior etapa de síntesis sin purificar. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.56-7.47 (m, 4H), 4.29 y 4.19 (sistema AB, $J = 12.9$ Hz, 4H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.63-3.30 (m, 7H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 174.0 (C), 131.5 (C), 130.7 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 64.2 (CH_2), 61.4 (CH_2), 54.5 (CH_2), 50.5 (CH) ppm.

IV.2.2.2. 1,4-Dibencil-6-(hidroximetil)-1,4-diazepano (**31**)



En un matraz de dos bocas de 100 mL provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y septum de goma, previamente flameado y enfriado bajo atmósfera de argón, se prepara una suspensión de 1.452 g (38.26 mmol) de LiAlH_4 en 20 mL de THF anhidro. Sobre esta suspensión se añaden, gota a gota 3.10 g (9.56 mmol) de **30** disueltos en 20 mL de THF anhidro. Se calienta la reacción a reflujo durante 24 h. Finalizada la reacción se hidroliza cuidadosamente con disolución saturada de NH_4Cl (5 mL) y H_2O (5 mL). Las sales insolubles se eliminan por filtración con celita y, se lava con éter etílico (3×5 mL). Al filtrado se le añade H_2O (10 mL) y se separan las dos fases, extrayéndose la fase acuosa con éter etílico (3×5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lava con H_2O (1×5 mL) y con disolución saturada de NaCl (1×5 mL), se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 2.31 g (78%) de **31**. Aceite amarillo. Este compuesto se utilizó en la posterior etapa de síntesis sin purificar. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.39-7.22 (m, 10H), 3.63 (s, 4H), 3.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 3.01 (dd, $J = 12.9$, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.76 (dd, $J = 12.9$, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.59 (m, 4H), 1.96 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 139.2 (C), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 127.2 (CH), 66.0 (CH_2), 63.8 (CH_2), 57.9 (CH_2), 57.1 (CH_2), 39.3 (CH) ppm.

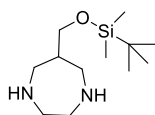
IV.2.2.3. 1,4-Dibencil-6-({[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,4-diazepano (**32**)



En un matraz de 50 mL provisto de agitador magnético y septum de goma bajo atmósfera de argón, se disuelven 1.73 g (5.57 mmol) de **31** en 25 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Entonces se adicionan 0.62 g (6.15 mmol) Et₃N, 0.93 g (6.15 mmol) de cloruro de *tert*-butil(dimetil)sililo y 0.130 g (1.06 mmol) de DMAP disueltos en 10 mL CH₂Cl₂ anhidro. Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Finalizada la reacción, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en CHCl₃ y se lava con H₂O (3 × 15 mL) y con disolución saturada NaCl (1 × 15 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 2.08 g (88%) de **32**. Aceite amarillo. Este compuesto se utilizó en la posterior etapa de síntesis sin purificar. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.40-7.22 (m, 10H), 3.71, (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 12.6, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 139.5 (C), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (CH), 65.0 (CH₂), 63.3 (CH₂), 57.0 (CH₂), 56.3 (CH₂), 41.1 (CH), 26.0 (CH₃), 18.3 (C), -5.4 (CH₃) ppm.

IV.2.2.4. 6-({[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,4-diazepano (**33**)¹²²

En un matraz de 250 mL provisto de agitador magnético, septum de goma y refrigerante de reflujo, bajo atmósfera de argón, se disuelven 2.45 g (5.77 mmol) de **32** en MeOH (60 mL) y sobre esta disolución se adicionan 1.82 g (29.9 mmol) formiato amónico anhidro y 1.19 g de Pd/C al 10%. Se agita la reacción a reflujo durante 2 h. Transcurrida la reacción la mezcla se filtra a través de Na₂SO₄ anhidro para eliminar el Pd/C y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en CHCl₃ (60 mL), se lava con H₂O (4 × 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1.39 g (99%) de **33**. Aceite marrón pálido. Este



33

compuesto se utilizó en la posterior etapa de síntesis sin purificar. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 3.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.01 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.82 (m, 4H), 2.65 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.44 (sa, 2H), 1.90 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 64.6 (CH_2), 52.6 (CH_2), 50.6 (CH_2), 44.9 (CH), 25.8 (CH_3), 18.1 (C), -5.5 (CH_3) ppm.

IV.3. Síntesis de cetopinamidas

IV.3.1. Amidación de ácido (1S)-cetopínico

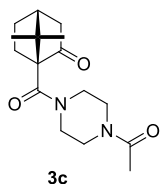
IV.3.1.1. Procedimientos generales

Procedimiento general A: En un matraz de 25 mL, provisto de un agitador magnético, se disuelve ácido (1S)-cetopínico (1.6 mmol), EDC·HCl (1.8 mmol) y DMAP (1.8 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) a temperatura ambiente. Sobre esta disolución se añade la amina correspondiente (1.8 mmol). Tras la adición se agita la mezcla de reacción a esa temperatura durante 24 h. Finalizada la reacción, se añade CHCl_3 (3 mL) y H_2O (3 mL), se separan las dos fases y se lava la fase orgánica con disolución acuosa de HCl al 10% (1×3 mL) para eliminar los restos de aminas, H_2O (1×3 mL), disolución acuosa de NaOH al 10% (2×3 mL), H_2O (1×3 mL), y disolución saturada de NaCl (1×3 mL). Se seca la fase orgánica con MgSO_4 anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida. No se requiere purificación posterior de las amidas así obtenidas, pero si es necesario se purifica mediante cromatografía de elución.

Procedimiento general B: En un matraz de 25 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y septum de goma, previamente flameado y bajo atmósfera de argón, se disuelve la amina correspondiente (1.7 mmol) en THF anhidro (4 mL), se añade

Et₃N (3.5 mmol) y cloruro de (1*S*)-cetopinoilo²⁰² (1.8 mmol) disuelto en THF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra a presión reducida. El residuo se disuelve en CHCl₃ (10 mL), se añade H₂O (10 mL), se separan las fases y la fase orgánica se lava con disolución acuosa de NaOH al 10% (1 × 10 mL) y disolución saturada de NaCl (1 × 10 mL). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida. Las cetoamidas obtenidas se purifican por cromatografía de elución.

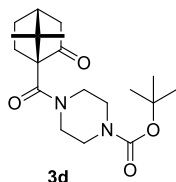
IV.3.1.2. (1*S*)-1-[(4-Acetilpiperazin-1-il)carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3c)



Siguiendo el procedimiento general A descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 0.300 g (1.65 mmol) de ácido (1*S*)-cetopínico con 0.346 g (1.81 mmol) de EDC·HCl, 0.231 g (1.81 mmol) de DMAP y 0.232 g (1.80 mmol) de 1-acetilpiperazina. Tras la reacción se obtienen 0.448 g (93%) de **3c**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 3.53-3.24 (m, 8H), 2.57 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.16-1.97 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.5 (C), 169.0 (C), 167.9 (C), 67.4 (C), 50.6 (C), 46.4 (CH₂), 43.7 (CH₂), 43.1 (CH), 41.6 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.2 (CH₃), 20.9 (CH₃) ppm.

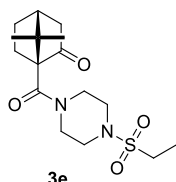
²⁰² (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5645; (b) Haslanger, M. F.; Heikes, J. *Synthesis* **1981**, 801.

IV.3.1.3. (1*S*)-1-[[4-(*tert*-Butoxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (**3d**)



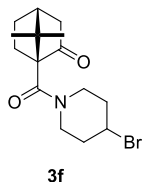
Siguiendo el procedimiento general A descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 0.300 g (1.65 mmol) de ácido (1*S*)-cetopínico con 0.350 g (1.83 mmol) de EDC·HCl, 0.231 g (1.81 mmol) de DMAP y 0.338 g (1.81 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazina. Tras la reacción se obtienen 0.564 g (98%) de **3d**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 3.58-3.23 (m, 8H), 2.49 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 5.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.90 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.5 (C), 167.9 (C), 154.6 (C), 80.1 (C), 67.4 (C), 50.7 (C), 46.4 (CH₂), 43.7 (CH₂), 43.1 (CH), 42.3 (CH₂), 28.4 (CH₃), 27.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.0 (CH₃) ppm.

IV.3.1.4. (1*S*)-1-[[4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (**3e**)



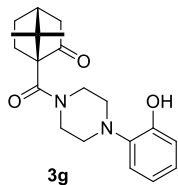
Siguiendo el procedimiento general A descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 0.300 g (1.65 mmol) de ácido (1*S*)-cetopínico con 0.346 g (1.81 mmol) de EDC·HCl, 0.231 (1.81 mmol) de DMAP y 0.323 g (1.81 mmol) de 1-(etilsulfonil)piperazina. Tras la reacción se obtienen 0.466 g (83%) de **3e**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 3.77-3.04 (m, 8H), 2.95 (c, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 4.7 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.91 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.7 (C), 167.8 (C), 67.4 (C), 50.7 (C), 46.1 (CH₂), 43.8 (CH₂), 43.6 (CH₂), 43.1 (CH), 27.2 (CH₂), 26.9 (CH₂), 21.2 (CH₃), 20.8 (CH₃), 7.7 (CH₃) ppm.

IV.3.1.5. (1S)-1-[(4-Bromopiperidin-1-il)carbonil]-7,7-dimetilnorbonan-2-ona (3f)



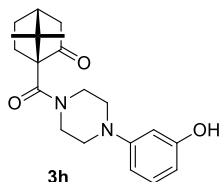
Siguiendo el procedimiento general A descrito en el apartado IV.3.1.1., se hacen reaccionar 0.300 g (1.65 mmol) de ácido (1S)-cetopínico con 0.346 g (1.81 mmol) de EDC·HCl, 0.23 g (1.88 mmol) de DMAP y 0.295 g (1.80 mmol) de 4-bromopiperidina. Tras la reacción se obtienen 0.368 g (68%) de **3d**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 4.43 (sa, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.51 (ddd, *J* = 18.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.17-1.86 (m, 6H), 1.91 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.21(s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.6 (C), 167.6 (C), 67.5 (C), 50.7 (C), 49.6 (CH), 43.7 (CH₂), 43.2 (CH), 36.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.00 (CH₃) ppm.

IV.3.1.6. (1S)-1-{[4-(2-Hidroxifenil)piperazin-1-il]carbonil}-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3g)



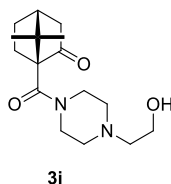
Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.303 g (1.70 mmol) de 1-(2-hidroxifenil)piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y CH₂Cl₂/AcOEt de etilo 2:1 como eluyente, se obtienen 0.489 g (84%) de **3g**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.17 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.02 (sa, 1H), 3.76-3.38 (m, 3H), 3.07-2.75 (m, 4H), 2.54 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 3H), 1.94 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.6 (C), 167.8 (C), 151.3 (C), 138.3 (C), 126.7 (CH), 121.5 (CH), 120.1 (CH), 114.2 (CH), 67.4 (C), 52.8 (CH₂), 50.7 (C), 43.7 (CH₂), 43.1 (CH), 27.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.0 (CH₃) ppm.

IV.3.1.7. (1S)-1-[[4-(3-Hidroxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3h)



Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.303 g (1.70 mmol) de 1-(3-hidroxifenil)piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y CH₂Cl₂/AcOEt 2:1 como eluyente, se obtienen 0.495 g (85%) de **3h**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 7.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.40 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.60 (sa, 1H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.28-3.11 (m, 4H), 2.54 (ddd, *J* = 18.4 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 3H), 1.95 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.7 (C), 167.8 (C), 157.3 (C), 152.4 (C), 130.0 (CH), 108.4 (CH), 107.4 (CH), 103.5 (CH), 67.5 (C), 50.7 (C), 49.5 (CH₂), 43.7 (CH₂), 43.2 (CH), 27.5 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.0 (CH₃) ppm.

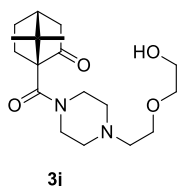
IV.3.1.8. (1S)-1-[[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3i)



Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.221 g (1.70 mmol) de 1-(2-hidroxietil)piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente se obtienen 0.445 g (89%) de **3i**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 3.79 (sa, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.58-3.40 (m, 3H), 2.65-2.45 (m, 5H), 2.55 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.16-1.90 (m, 3H), 1.89 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.24-1.07 (m, 1H) 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.5 (C), 167.5 (C), 67.4 (C), 59.2 (CH₂),

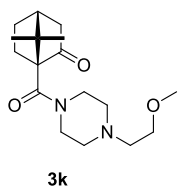
57.7 (CH₂), 53.0 (CH₂), 50.6 (C), 43.7 (CH₂), 43.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.9 (CH₃) ppm.

IV.3.1.9. (1*S*)-1-({4-[2-(2-Hidroxietoxi)etil]piperazin-1-il}carbonil)-7,7-dimetil-norbornan-2-ona (3j)



Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1*S*)-cetopinoilo con 0.296 g (1.70 mmol) de 1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.445 g (77%) de **3j**. Aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 4.56 (sa, 1H), 3.67-3.41 (m, 10H), 2.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 6H), 2.47 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.87 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.5 (C), 167.4 (C), 72.4 (CH₂), 67.6 (C), 67.4 (CH₂), 61.8 (CH₂), 57.7 (CH₂), 53.5 (CH₂), 50.6 (C), 43.7 (CH₂), 43.1 (CH), 27.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.0 (CH₃) ppm.

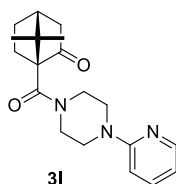
IV.3.1.10. (1*S*)-7,7-Dimetil-1-{{4-(2-metoxietil)piperazin-1-il}carbonil}norbornan-2-ona (3k)



Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1*S*)-cetopinoilo con 0.245 g (1.70 mmol) de 1-(2-metoxietil)piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.499 g (95%) de **3k**. Aceite marrón claro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 6.00 (sa, 1H), 3.51 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.70-2.44 (m, 5H), 2.59 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.13-1.81 (m, 4H), 1.89 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.4 (C), 167.4 (C), 69.8 (CH₂), 67.3 (C), 58.8

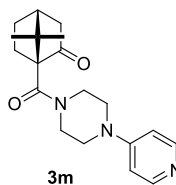
(CH₃), 57.7 (CH₂), 53.7 (CH₂), 50.6 (C), 43.7 (CH₂), 43.1 (CH), 27.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.0 (CH₃) ppm.

IV.3.1.11. (1S)-7,7-Dimetil-1-[[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]norbornan-2-ona (3l)



Siguiendo el procedimiento B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.277 g (1.70 mmol) de 1-(piridin-2-il)piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.518 g (93%) de **3l**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 8.20 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 6.63 (sa, 1 H), 3.70-3.49 (m, 8H), 2.54 (ddd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 4.7 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.95 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.4 (C), 167.8 (C), 159.2 (C), 148.0 (CH), 137.5 (CH), 113.6 (CH), 107.1 (CH), 67.4 (C), 50.6 (C), 45.5 (CH₂), 43.7 (CH₂), 43.2 (CH), 27.5 (CH₂), 27.1 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.0 (CH₃) ppm.

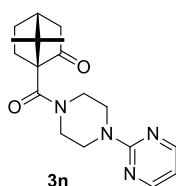
IV.3.1.12. (1S)-7,7-Dimetil-1-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carbonil]norbornan-2-ona (3m)



Siguiendo el procedimiento B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.277 g (1.70 mmol) de 1-(piridin-4-il)piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.476 g (86%) de **3m**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 8.29 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 3.71-3.52 (m, 3H), 3.50-3.28 (m, 5H), 2.54 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 3H), 1.94 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.22

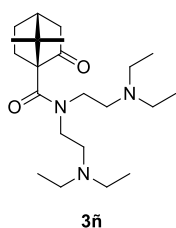
(s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.6 (C), 167.8 (C), 154.6 (C), 150.3 (CH), 108.4 (CH), 67.4 (C), 50.6 (C), 46.1 (CH_2), 43.7 (CH_2), 43.2 (CH), 27.4 (CH_2), 27.0 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.9 (CH_3) ppm.

IV.3.1.13. (1S)-7,7-Dimetil-1-[[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]norbornan-2-ona (3n)



Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.279 g (1.70 mmol) de 1-(2-pirimidin-2-il)piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.327 g (59%) de **3n**. Sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 8.32 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 5H), 3.69-3.42 (m, 3H), 2.54 (ddd, J = 18.4 Hz, J = 4.8 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 3H), 1.95 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.4 (C), 167.9 (C), 161.6 (C), 157.7 (CH), 110.2 (CH), 67.4 (C), 50.7 (C), 45.9 (CH_2), 44.8 (CH_2), 43.7 (CH_2), 43.2 (CH), 27.4 (CH_2), 27.1 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.0 (CH_3) ppm.

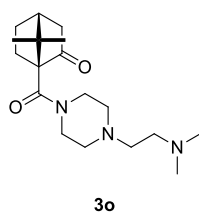
IV.3.1.14. (1S)-1-({Bis[2-(dietilamino)etil]amino}carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3ñ)



Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.366 g (1.70 mmol) de bis[2-(dietilamino)etil]amina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.529 g (82%) de **3ñ**. Aceite marrón claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 3.62-3.22 (m, 4H), 2.71-2.44 (m, 13H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 3H), 1.90 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (t, J = 6.3 Hz, 6H), 1.01 (t, J = 6.3

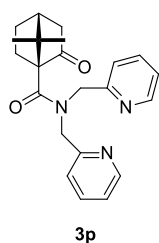
Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.1 (C), 167.8 (C), 67.6 (C), 50.7 (C), 47.6 (CH_2), 47.4 (CH_2), 43.8 (CH_2), 43.2 (CH), 27.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.8 (CH_3), 12.2 (CH_3), 11.7 (CH_3) ppm.

IV.3.1.15. (1S)-7,7-dimetil-1-({4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}carbonil)-norbornan-2-ona (3o)



Seguendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.267 g (1.70 mmol) de 1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.470 g (86%) de **3o**. Aceite marrón claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 4.67 (sa, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 2.57-2.43 (m, 9H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.89 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.4 (C), 167.4 (C), 67.4 (C), 56.6 (CH_2), 56.3 (CH_2), 53.8 (CH_2), 50.6 (C), 45.7 (CH_3), 43.7 (CH_2), 43.2 (CH), 27.5 (CH_2), 27.0 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.0 (CH_3) ppm.

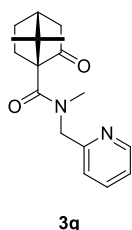
IV.3.1.16. (1S)-1-[[Bis(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (3p)



Seguendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.339 g (1.70 mmol) de bis(piridin-2-ilmetil)amina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.590 g (95%) de **3p**. Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 8.54 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 5.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H),

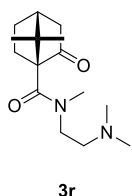
4.51 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J = 18.5$ Hz, $J = 4.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.11-1.78 (m, 3H), 1.93 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.8 (C), 170.2 (C), 157.4 (C), 157.1 (C), 149.7 (CH), 149.1 (CH), 136.9 (CH), 136.7 (CH), 122.2 (CH), 121.8 (CH), 121.0 (CH), 120.8 (CH), 67.7 (C), 53.2 (CH_2), 51.7 (CH_2), 50.9 (C), 43.8 (CH_2), 43.2 (CH), 27.3 (CH_2), 27.1 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.7 (CH_3) ppm.

IV.3.1.17. (1S)-7,7-Dimetil-1-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil]norbornan-2-ona (3q)



Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.208 g (1.70 mmol) de 1-(piridin-2-ilmetil)metanamina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.385 g (79%) de **3q**. Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 8.52 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.02 (sa, 3H), 2.53 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H), 2.33-1.72 (m, 5H), 1.55-1.38 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.9 (C), 169.8 (C), 157.8 (C), 149.5 (CH), 137.3 (CH), 122.4 (CH), 121.4 (CH), 68.0 (C), 55.9 (CH_2), 54.5 (CH_2), 51.0 (C), 44.1 (CH_2), 43.6 (CH), 36.9 (CH_3), 27.4 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.1 (CH_3) ppm.

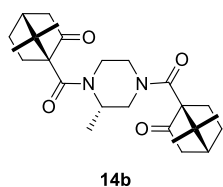
IV.3.1.18. (1S)-7,7-Dimetil-1-([2-(dimetilamino)etil](metil)amino)carbonil)-norbornan-2-ona (3r)



Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 1.80 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.174 g (1.70 mmol) de 1-[2-(dimetilamino)etil]metanamina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice

como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente se aislaron 0.312 g (69%) de **3r**. Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 3.58-3.47 (m, 2H), 3.00 (sa, 3H), 2.55-2.46 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.23-2.02 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.7 (C), 169.2 (C), 68.0 (C), 58.2 (CH_2), 56.3 (CH_2), 50.9 (C), 47.6 (CH_2), 45.9 (CH_3), 44.1 (CH_2), 43.7 (CH), 37.1 (CH_3), 27.3 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.2 (CH_3) ppm.

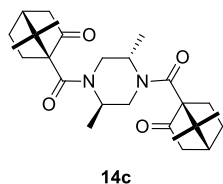
IV.3.1.19. (2S)-2-Metil-1,4-bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-piperazina (14b)



Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 3.30 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.150 g (1.50 mmol) de (S)-2-metilpiperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.273 g (42%) de **13b**. Sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 5.03-4.72 (m, 1H), 4.62-4.21 (m, 1H), 3.85-3.45 (m, 3H), 3.36-3.06 (m, 1H), 2.97-2.65 (m, 1H), 2.49 (ddd, $J = 18.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.21-1.97 (m, 8H), 1.89 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.20 (s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.8 (C), 212.6 (C), 167.3 (C), 67.5 (C), 67.4 (C), 50.7 (C), 50.6 (C), 46.5 (CH_2), 44.7 (CH), 43.7 (CH_2), 43.6 (CH_2), 43.0 (CH), 42.1 (CH_2), 27.1 (CH_2), 27.0 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.2 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 15.1 (CH_3) ppm.

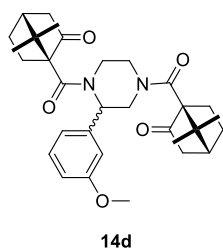
IV.3.1.20. (2R,5S)-2,5-Dimetil-1,4-bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-piperazina (14c)

Siguiendo el procedimiento general B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 3.30 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoílo con 0.171 g (1.50 mmol) de *trans*-2,5-dimetilpiperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de



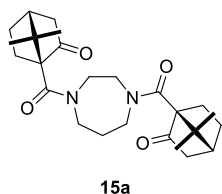
elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.153 g (23%) de **13c**. Sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 4.93-4.66 (m, 1H), 4.38-3.84 (m, 3H), 3.64-3.31 (m, 3H), 3.03-2.80 (m, 1H), 2.49 (ddd, $J = 18.5$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.32-1.71 (m, 8H), 1.56-1.25 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 18H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.4 (C), 168.3 (C), 67.9 (C), 67.8 (C), 50.7 (C), 50.7 (C), 49.2 (CH), 48.4 (CH), 43.6 (CH_2), 43.0 (CH_2), 41.0 (CH_2), 39.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 27.1 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.2 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.8 (CH_3), 16.5 (CH_3), 15.1 (CH_3) ppm.

IV.3.1.21. 1,4-Bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-2-(3-metoxifenil)-piperazina (**14d**; mezcla de epímeros)



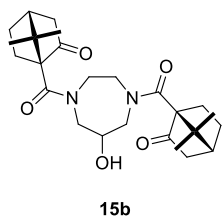
Seguendo el procedimiento B descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 3.30 mmol de cloruro de (1S)-cetopinoflo con 0.288 g (1.50 mmol) de *rac*-2-(3-metoxifenil)piperazina. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.484 g (62%) de **13d**. Sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.20-7.10 (m, 1H), 6.88-6.70 (m, 3H), 5.16-5.06 (m, 1H), 3.73-3.68 (2s, 3H), 3.62-3.10 (m, 4H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.10-1.76 (m, 10H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.21-1.13 (varios s y m, 14H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.6 (C), 212.5 (C), 212.3 (C), 212.0 (C), 168.4 (C), 168.2 (C), 167.8 (C), 167.6 (C), 159.8 (C), 159.5 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 119.2 (CH), 118.8 (CH), 113.6 (CH), 112.5 (CH), 112.2 (CH), 111.5 (CH), 110.7 (CH), 67.6 (C), 67.4 (C), 67.2 (C), 67.1 (C), 55.0 (CH_3), 50.9 (C), 50.5 (C), 50.4 (C), 50.4 (C), 47.2 (CH_2), 43.5 (CH_2), 43.5 (CH_2), 42.9 (CH), 42.9 (CH), 29.5 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.6 (CH_2), 21.4 (CH_3), 21.2 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.5 (CH_3), 20.4 (CH_3) ppm.

IV.3.1.22. 1,4-Bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (**15a**)



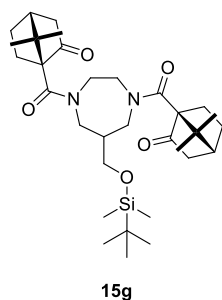
Siguiendo el procedimiento general A descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 0.550 g (3.02 mmol) de ácido (1S)-cetopínico con 0.630 g (3.29 mmol) de EDC·HCl, 0.420 g (3.44 mmol) de DMAP y 0.150 g (1.50 mmol) de 1,4-diazepano. Tras la reacción y purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.482 g (75%) de **15a**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 4.27-3.20 (m, 7H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.36-1.56 (m, 12H), 1.45 (m, 2H), 1.35-0.77 (m, 13H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.6 (C), 212.2 (C), 169.0 (C), 168.1 (C), 67.2 (C), 50.7 (C), 50.6 (C), 49.2 (CH₂), 48.3 (CH₂), 46.8 (CH₂), 43.9 (CH₂), 43.6 (CH₂), 43.4 (CH₂), 42.8 (CH), 42.8 (CH), 28.2 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.9 (CH₂), 27.1 (CH₂), 27.0 (CH₂) 21.3 (CH₃), 21.1 (CH₃), 20.7 (CH₃) ppm.

IV.3.1.23. 1,4-Bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol (**15b**)



Según una modificación del procedimiento general A descrito en el apartado IV.3.1.1, que consiste en llevar a cabo la reacción a reflujo del disolvente, se hacen reaccionar 0.550 g (3.02 mmol) de ácido (1S)-cetopínico con 0.630 g (3.29 mmol) de EDC·HCl, 0.806 g (6.60 mmol) de DMAP y 0.429 g (1.50 mmol) de hidrobromuro de 1,4-diazepan-6-ol (**20**)¹¹⁸ durante 72 h. Tras la reacción, y purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.487 g (73%) de **15b**. Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 4.75-3.17 (m, 9H), 2.98 (sa, 1H), 2.51 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 2.40-1.83 (m, 10H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 12H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.7 (C), 170.7 (C), 67.8 (CH), 67.5 (C), 54.7 (CH₂), 51.9 (CH₂), 50.8 (C), 43.6 (CH₂), 43.1 (CH), 43.0 (CH), 29.6 (CH₂), 27.9 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.7 (CH₃) ppm.

IV.3.1.24. 6-([*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,4-bis{[(1*S*)-7,7-dimetil-2-oxo-norborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (15g**)**

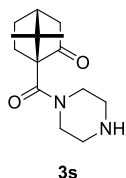


Siguiendo el procedimiento general A descrito en el apartado IV.3.1.1, se hacen reaccionar 0.550 g (3.02 mmol) de ácido (1*S*)-cetopínico con 0.630 g (3.29 mmol) de EDC·HCl, 0.420 g (3.44 mmol) de DMAP y 0.367 g (1.50 mmol) de 6-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,4-diazepano (**33**)¹²² durante 72 h. Tras la reacción y purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.644 g (75%) de **15g**. Sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 4.39-3.11 (m, 6H), 2.97-1.61 (m, 16H), 1.41-1.20 (m, 2H), 1.18-0.97 (m, 13H), 0.72 (ms, 9H), -0.11 (s, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ: 212.2 (C), 211.6 (C), 169.6 (C), 168.4 (C), 67.5 (C), 63.5 (CH₂), 54.1 (CH₂), 51.0 (C), 50.8 (C), 47.8 (CH₂), 47.0 (CH₂), 46.5 (CH₂), 43.8 (CH₂), 43.7 (CH₂), 43.2 (CH), 43.1 (CH), 41.4 (CH), 28.4 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.5 (CH₂), 26.0 (C), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.3 (CH₃), 20.9 (CH₃), 18.3 (C), -5.3 (CH₃), -5.4 (CH₃) ppm.

IV.3.2. Transformaciones posteriores

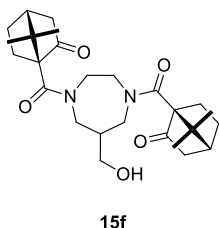
IV.3.2.1. (1*S*)-7,7-Dimetil-1-[(piperazin-1-ilcarbonil)]norbornan-2-ona (3s**)**

En un matraz de 5 mL provisto de agitador magnético y septum de goma, se disuelven 0.100 g (0.285 mmol) de **3d** en 1.5 g (1 mL, 13 mmol) de ácido trifluoroacético bajo atmósfera de argón y la disolución se mantiene agitando durante 1h. Tras la reacción se elimina el exceso de ácido a presión reducida y la mezcla de reacción se neutraliza agitando con una disolución acuosa de NaOH al 10% (3 mL) durante toda la noche. Entonces se añaden CHCl₃ (3 mL) y H₂O (3 mL) se separan las dos fases y la fase orgánica se lava con H₂O (3 mL) y con disolución saturada de NaCl (3 mL). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión



reducida. La hidroxiamida así obtenida se purifica por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, obteniéndose 0.066 g (92%) de **3s**. Sólido caramelo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 3.83-3.22 (m, 4H), 2.99-2.78 (m, 4H), 2.48 (ddd, $J = 18.5$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.88 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.5 (C), 167.6 (C), 67.4 (C), 50.6 (C), 46.2 (CH_2), 43.7 (CH_2), 43.1 (CH), 27.4 (CH_2), 27.0 (CH_2), 21.3(CH_3), 21.0 (CH_3) ppm.

IV.3.2.2. 1,4-Bis{[(1S)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-6-(hidroximetil)-1,4-diazepano (**15f**).



En un matraz de 50 mL provisto de agitador magnético y septum de goma, bajo atmósfera de argón, se disuelven 1.160 g (2.02mmol) de **15g**, 0.310 g (1.17 mmol) de éter 18-corona-6 y 0.310 g (2.04 mmol) de CsF en 25 mL de acetonitrilo anhidro. La reacción se agita a 50 °C durante 18 h. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en AcOEt (20 mL), se añade agua (20 mL), se separan las fases y la fase orgánica se extrae con AcOEt (3×10 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lava con agua (3×10 mL) y con disolución saturada de NaCl (1×10 mL), se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 4:6 como eluyente, obteniéndose 0.93 g (88%) de **15f**. Sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 4.6-2.6 (m, 10H), 2.8-1.8 (m, 13H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.26-1.17 (m, 12H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.5 (C), 170.2 (C), 169.4 (C), 67.8 (C), 63.3 (CH_2), 52.3 (C), 50.9 (C), 43.8 (CH_2), 43.2 (CH), 43.0 (CH), 28.1 (CH_2), 27.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.1 (CH_3), 20.9 (CH_3) ppm.

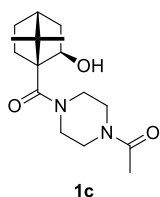
IV.4. Síntesis de amidoisoborneoles

IV.4.1. Reducción de cetopinamidas con NaBH₄

IV.4.1.1. Procedimiento general

En un matraz provisto de agitador magnético y septum de goma, bajo atmósfera de argón, se disuelve la cetoamida precursora correspondiente (**3**, **13** o **15**) (1.0 mmol) en metanol (5 mL) y sobre esta disolución se adiciona NaBH₄ (4.0 mmol o 8.0 mmol, según mono o bis(hidroxiámidas)) en pequeñas porciones. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrida la reacción se elimina el metanol a presión reducida y el residuo se disuelve en cloroformo (5 mL), se añade agua (5 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con cloroformo (3 × 5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lava con H₂O (1 × 5 mL) y con disolución saturada de NaCl (1 × 5 mL), se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida. Las hidroxiamidas obtenidas se purifican por cromatografía de elución.

IV.4.1.2. (1*S*,2*R*)-1-[(4-Acetilpiperazin-1-il)carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (**1c**)

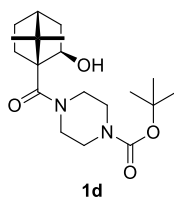


Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.292 g (1.00 mmol) de **3c** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y CH₂Cl₂/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.275 g (94%) de **1c**. Sólido blanco. P.f.: 213-214

°C. $[\alpha]_D^{20}$ -15.8 (*c* 0.265, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.18 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.74-3.42 (m, 8H), 2.12 (s, 3H), 2.05-1.78 (m, 5H), 1.66 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.29-1.11 (m, 1H), 1.15 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 172.0 (C), 169.2 (C), 78.0 (CH), 60.6 (C), 50.6 (C), 46.2 (CH₂), 44.8 (CH), 44.4 (CH₂), 43.7 (CH₂), 41.8 (CH₂), 41.5 (CH₂), 30.0 (CH₂), 27.0 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.3 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3322 (d, a), 1614 (m) cm⁻¹. MS-ESI, *m/z*

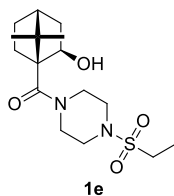
(%): 318 ($[M+1+23]^+$, 24), 317 ($[M+23]^+$, 100), 295 ($[M+1]^+$, 3). HRMS-ESI: 317.18410 (calc. para $C_{16}H_{26}N_2NaO_3$: 317.18356)

IV.4.1.3. (1S,2R)-1-[[4-(*tert*-Butoxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1d)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.350 g (1.00 mmol) de **3d** con 0.152 g (4.02 mmol) de $NaBH_4$. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano:AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.331 g (94%) de **1d**. Sólido blanco. P.f.: 207-209 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -12.8 (c 0.800, $CHCl_3$). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz), δ : 4.17 (dd, J = 7.8 Hz, J = 3.8 Hz, 1H), 3.64-3.61 (m, 4H), 3.46-3.38 (m, 4H), 2.04-1.75 (m, 5H), 1.63 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.18-1.09 (m, 1H), 1.14 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz), δ : 172.3 (C), 155.0 (C), 80.6 (C), 78.4 (CH), 61.1 (C), 51.0 (C), 45.2 (CH), 44.5 (CH_2), 44.2 (CH_2), 42.0 (CH_2), 30.4 (CH_2), 28.8 (CH_3), 27.5 (CH_2), 22.6 (CH_3), 22.0 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 3425 (d, a), 1688 (m), 1605 (m), 1236 (f) cm^{-1} . MS-ESI, m/z (%): 727 ($[2M+23]^+$, 100), 375 ($[M+23]^+$, 31), 353 ($[M+1]^+$, 2). HRMS-ESI: 353.24325 (calc. para $C_{19}H_{33}N_2O_4$: 353.24348).

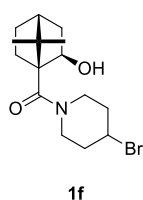
IV.4.1.4. (1S,2R)-1-[[4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1e)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.342 g (1.00 mmol) de **3e** con 0.152 g (4.02 mmol) de $NaBH_4$. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.334 g (97%) de **1e**. Sólido blanco. P.f.: 140-141°C. $[\alpha]_D^{20}$ -22.4 (c 1.400, $CHCl_3$). 1H RMN, δ : 4.14 (dd, J = 7.4 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 4H), 3.37-3.22 (m, 4H), 2.95 (c, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04-1.75 (m, 5H),

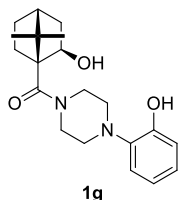
1.65 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.19-1.10 (m, 1H), 1.13 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN, δ : 171.8 (C), 78.2 (CH), 60.6 (C), 50.6 (C), 45.9 (CH₂), 44.7 (CH), 44.2 (CH₂), 43.9 (CH₂), 41.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.6 (CH₃), 7.7 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3452 (ancha, d), 1624 (mf), 1282 (f), 1184 (f) cm^{-1} . MS-ESI, m/z (%): 369 ([M+23]⁺, para ^{34}S , 3), 367 ([M+23]⁺, para ^{32}S , 100). HRMS-ESI: 367.16613 (calc. para C₁₆H₂₈N₂NaO₄S: 367.16620).

IV.4.1.5. (1S,2R)-1-[(4-Bromopiperidin-1-il)carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1f)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.328 g (1.00 mmol) de **3f** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.304 g (92%) de **1f**. P.f.: 118-120 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.2$ (c 0.226, CHCl₃) ^1H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.42 (sext, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.22-1.76 (m, 9H), 1.64 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.26-1.09 (m, 1H), 1.14 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.6 (C), 78.1 (CH), 60.7 (C), 50.7 (C), 49.4 (CH), 44.8 (CH), 42.6 (CH₂), 42.4 (CH₂), 41.6 (CH₂), 36.0 (CH₂), 35.9 (CH₂), 30.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.6 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3409 (d, ancha), 1611 (f) cm^{-1} . MS-ESI, m/z (%): 354 ([M+23]⁺, para ^{81}Br , 14), 352 ([M+23]⁺, para ^{79}Br , 69). HRMS-ESI: 352.07042 (calc. para C₁₅H₂₄BrNNaO₂: 352.08826).

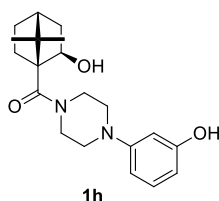
IV.4.1.6. (1S,2R)-1-[[4-(2-Hidroxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetil-norbornan-2-ol (1g)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.342 g (1.00 mmol) de **3g** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y CH₂Cl₂/AcOEt 2:1 como eluyente, se obtienen 0.269 g (78%) de **1g**. Sólido blanco. P.f.:

149-150 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -9.8 (*c* 0.245, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.1 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 4H), 2.95-2.82 (m, 4H), 2.11-1.78 (m, 5H), 1.67 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.19 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.9 (C), 151.3 (C), 138.2 (C), 126.9 (CH), 121.4 (CH), 120.2 (CH), 114.4 (CH), 78.1 (CH), 60.8 (C), 52.8 (CH₂), 50.7 (C), 44.9 (CH₂), 44.8 (CH), 41.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.7 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3383 (d, a), 1592 (mf) cm⁻¹. MS-ESI, *m/z* (%): 344 (18), 343 (100). HRMS-ESI: 343.20294 (calc. para C₂₀H₂₇N₂O₃: 343.20272).

IV.4.1.7. (1S,2R)-1-[[4-(3-Hidroxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-7,7-dimetil-norbornan-2-ol (1h)

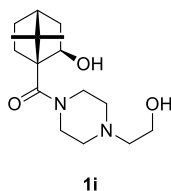


Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.342 g (1.00 mmol) de **3h** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y CH₂Cl₂/AcOEt 2:1 como eluyente, se obtienen 0.272 g (79%) de **1h**.

Sólido blanco. P.f.: 205-206 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -6.1 (*c* 0.590, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.89-3.65 (m, 4H), 3.22-2.99 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.55 (t, *J* =

4.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.28-1.15 (m, 1H), 1.13 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 173.8 (C), 159.2 (C), 153.9 (C), 130.8 (CH), 109.1 (CH), 108.4 (CH), 104.7 (CH), 78.2 (CH), 61.7 (C), 51.5 (C), 50.7 (CH_2), 46.5 (CH), 45.1 (CH_2), 42.6 (CH_2), 31.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 22.7 (CH_3), 22.2 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 3310 (d, a), 1604 (mf) cm^{-1} . MS-ESI, m/z (%): 345 (100). HRMS-ESI: 345.21612 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$: 345.217279).

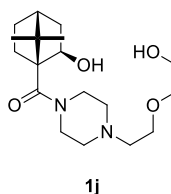
IV.4.1.8. (1S,2R)-1-([4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1i)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.294 g (1.00 mmol) de **3i** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH_4 . Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.208 g (70%) de **1i**. Sólido blanco. P.f.:

138-140 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -7.7 (c 0.680, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 4.15 (dd, J = 7.8 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 3.72-3.52 (m, 4H), 3.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.80-2.38 (m, 8H), 2.05-1.70 (m, 4H), 1.61 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.24-1.06 (m, 1H), 1.12 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 171.7 (C), 77.8 (CH), 60.6 (C), 59.3 (CH_2), 57.7 (CH_2), 53.1 (CH_2), 50.5 (C), 44.8 (CH), 44.0 (CH_2), 41.4 (CH_2), 29.9 (CH_2), 27.0 (CH_2), 22.1 (CH_3), 21.6 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 3383 (d, a), 1610 (m) cm^{-1} . MS-ESI, m/z (%): 297 (100). HRMS-ESI: 297.21687 (calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$: 297.21727).

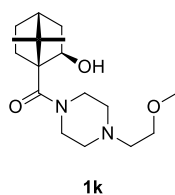
IV.4.1.9. (1S,2R)-1-([4-[2-(2-Hidroxietoxi)etil]piperazin-1-il]carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (1j)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.338 g (1.00 mmol) de **3j** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH_4 . Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5

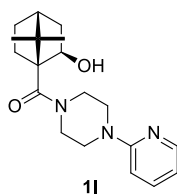
como eluyente, se obtienen 0.276 g (81%) de **1j**. Sólido blanco. P.f.: 86-88 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -9.6 (*c* 0.125, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.16 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 10H), 2.61 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 2.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.63 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.26-1.09 (m, 1H), 1.15 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.6 (C), 77.7 (CH), 72.3 (CH₂), 67.5 (CH₂), 61.8 (CH₂), 60.6 (C), 57.7 (CH₂), 53.3 (CH₂), 50.5 (C), 44.8 (CH), 43.7 (CH₂), 41.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 27.0 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.5 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3401 (d, a), 1611 (f) cm⁻¹. MS-ESI, *m/z* (%): 363 (100), 341 (24). HRMS-ESI: 341.24343 (calc. para C₁₈H₃₃N₂O₄: 341.24348).

IV.4.1.10. (1*S*,2*R*)-7,7-Dimetil-1-[[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]carbonil]norbornan-2-ol (1k**)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.308 g (1.00 mmol) de **3k** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.239 g (77%) de **1k**. Sólido blanco. P.f.: 89-90 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -45.7 (*c* 0.210 CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.16 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.53 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.55-2.44 (m, 4H), 2.05-1.74 (m, 5H), 1.63 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.28-1.06 (m, 1H), 1.15 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.6 (C), 77.9 (CH), 69.9 (CH₂), 60.7 (C), 58.9 (CH₃), 57.7 (CH₂), 53.7 (CH₂), 50.5 (C), 44.8 (CH), 44.0 (CH₂), 41.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.5 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3427 (d, a), 1613 (mf), 1427 (f) cm⁻¹. MS-ESI, *m/z* (%): 311 (100). HRMS-ESI: 311.23199 (calc. para C₁₇H₃₁N₂O₃: 311.23292).

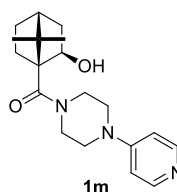
IV.4.1.11. (1S,2R)-7,7-Dimetil-1-[[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]norbornan-2-ol (1l)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.327 g (1.00 mmol) de **3l** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.320 g (97%) de **1l**. Sólido blanco. P.f.:

160-162 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -8.9 (*c* 0.695, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 8.2 (ddd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 6.68- 6.64 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 4H), 3.64-3.52 (m, 4H), 2.09-1.77 (m, 5H), 1.66 (t, *J* = 4.3 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.29-1.12 (m, 1H), 1.17 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.9 (C), 159.2 (C), 147.9 (CH), 137.6 (CH), 113.8 (CH), 107.2 (CH), 78.0 (CH), 60.7 (C), 50.6 (C), 45.2 (CH₂), 44.8 (CH), 43.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 30.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.6 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3424 (d, a), 1730 (d) cm⁻¹. MS-ESI, *m/z* (%): 352 (25), 330 (100). HRMS-ESI: 330.21656 (calc. para C₁₉H₂₈N₃O₂: 330.21760).

IV.4.1.12. (1S,2R)-7,7-Dimetil-1-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carbonil]norbornan-2-ol (1m)

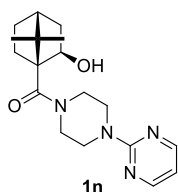


Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.327 g (1.00 mmol) de **3m** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.270 g (82%) de **1m**. Sólido blanco. P.f.:

226-228 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -41.4 (*c* 0.140, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 8.26 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 4.23 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.45-3.31 (m, 4H), 2.10-1.77 (m, 5H), 1.66 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28-1.04 (m, 1H), 1.16 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.9 (C),

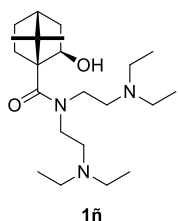
167.8 (C), 149.8 (CH), 108.4 (CH), 78.0 (CH), 60.7 (C), 50.6 (C), 46.0 (CH₂), 44.8 (CH), 43.4 (CH₂), 41.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.6 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3235 (d, a), 1736 (f), 1600 (mf) cm⁻¹. MS-ESI, m/z (%): 352 (6), 330 (100). HRMS-ESI: 330.21624 (calc. para C₁₉H₂₈N₃O₂: 330.21760).

IV.4.1.13. (1S,2R)-7,7-Dimetil-1-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]norbornan-2-ol (**1n**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.328 g (1.00 mmol) de **3n** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.314 g (95%) de **1n**. Sólido blanco. P.f.: 216-217 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -17.4 (c 0.115, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 7.9 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 3.91-3.66 (m, 8H), 2.08-1.76 (m, 5H), 1.65 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.23-1.11 (m, 1H), 1.16 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.9 (C), 161.6 (C), 157.7 (CH), 110.3 (CH), 78.0 (CH), 60.8 (C), 50.7 (C), 44.8 (CH), 44.1 (CH₂), 43.9 (CH₂), 41.6 (CH₂), 30.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.6 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3391 (d, a), 1588 (mf) cm⁻¹. MS-ESI, m/z (%): 353 (92), 331 (100). HRMS-ESI: 331.21168 (calc. para C₁₈H₂₇N₄O₂: 331.21285).

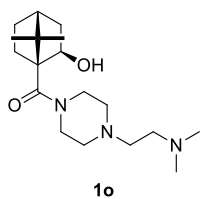
IV.4.1.14. (1S,2R)-1-({bis[2-(dietilamino)etil]amino}carbonil)-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (**1ñ**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.380 g (1.00 mmol) de **3ñ** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.328 g (86%) de **1ñ**. Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20}$

+82.4 (*c* 0.165, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.13 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.71-3.46 (m, 4H), 2.81-2.29 (m, 12H), 1.98-1.71 (m, 5H), 1.56 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 12H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 173.1 (C), 76.5 (CH), 61.4 (C), 50.2 (C), 48.1 (CH₂), 47.0 (CH₂), 44.8 (CH), 39.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.3 (CH₂), 22.4 (CH₃), 21.2 (CH₃), 11.2 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3314 (d, a), 1630 (f) cm⁻¹. MS-ESI, *m/z* (%): 382 (100). HRMS-ESI: 367.34110 (calc. para C₂₂H₄₄N₃O₂: 382.34280).

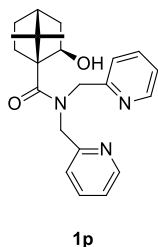
IV.4.1.15. (1*S*,2*R*)-7,7-Dimetil-1-({4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}carbonil)-norbornan-2-ol (1o**)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.322 g (1.00 mmol) de **3o** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.207 g (64%) de **1o**. Sólido blanco. P.f.: 166-167 °C [α]_D²⁰ -28.0 (*c* 0.050, CHCl₃) ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.16 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.68-3.65 (m, 4H), 2.53-2.39 (m, 8H), 2.24 (s, 6H), 2.05-1.75 (m, 5H), 1.62 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.29-1.08 (m, 1H), 1.14 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.6 (C), 77.8 (CH), 60.7 (C), 56.5 (CH₂), 56.2 (CH₂), 53.8 (CH₂), 50.5 (C), 45.7 (CH₃), 44.8 (CH), 44.0 (CH₂), 41.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.6 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3356 (d, a), 1620 (d) cm⁻¹. MS-ESI, *m/z* (%): 346 (16), 324 (100). HRMS-ESI: 324.26353 (calc. para C₁₈H₃₄N₃O₂: 324.26455).

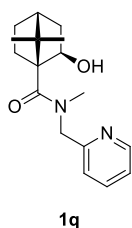
IV.4.1.16. (1*S*,2*R*)-7,7-Dimetil-1-{[bis(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}norbornan-2-ol (1p**)**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.363 g (1.00 mmol) de **3p** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y



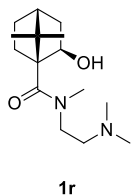
posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.340 g (93%) de **1p**. Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} +65.0$ (*c* 0.180, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 8.46 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 4H), 5.24 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.11-1.81 (m, 5H), 1.65 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.29-1.13 (m, 1H), 1.22 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 173.2 (C), 157.3 (C), 156.1 (C), 149.3 (CH), 148.5 (CH), 137.4 (CH), 136.6 (CH), 123.7 (CH), 122.9 (CH), 122.0 (CH), 121.8 (CH), 76.8 (CH), 61.2 (C), 52.6 (CH₂), 50.5 (CH₂), 50.4 (C), 44.6 (CH), 39.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 27.2 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.1 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3234 (d, a), 1634 (m) cm⁻¹. MS-ESI, *m/z* (%): 388 (100), 366 (13). HRMS-ESI: 366.21620 (calc. para C₂₂H₂₈N₃O₂: 366.21760).

IV.4.1.17. (1*S*,2*R*)-7,7-Dimetil-1-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil]norbornan-2-ol (**1q**)



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.286 g (1.00 mmol) de **3q** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y CH₂Cl₂/AcOEt 9:1 como eluyente, se obtienen 0.248 g (86%) de **1q**. Sólido blanco. P.f.: 159-160 °C. $[\alpha]_D^{20} +70.2$ (*c* 0.029, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 8.54 (sa, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 6.00-5.22 (m, 1H), 4.51-3.90 (m, 2H), 3.20 (sa, 1H), 2.72 (sa, 2H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.92-1.71 (m, 3H), 1.62 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 1.46 (sa, 3H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.19 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 173.2 (C), 155.9 (C), 149.4 (CH), 137.5 (CH), 123.6 (CH), 123.0 (CH), 61.0 (C), 54.0 (CH₂), 50.3 (C), 44.7 (CH), 39.9 (CH₂), 33.5 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.2 (CH₃), 22.2 (CH₃), 21.2 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3343 (d, a), 1628 (mf) cm⁻¹.

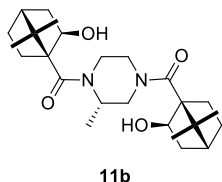
IV.4.1.18. (1*S*,2*R*)-7,7-Dimetil-1-([(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino]carbonil)-norbornan-2-ol (1r**)**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1, se hacen reaccionar 0.266 g (1.00 mmol) de **3r** con 0.152 g (4.02 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.252 g (94%) de **1r**. Sólido blanco. P.f.: 65-67 °C.

$[\alpha]_D^{20} +17.9$ (*c* 0.22, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.69 (sa, 1H), 4.17 (sa, 2H), 3.06 (sa, 3H), 2.86-2.45 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.98-1.71 (m, 5H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.59 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14-1.09 (m, 1H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 173.5 (C), 75.6 (CH), 61.0 (C), 55.6 (CH₂), 50.1 (C), 45.2 (CH₂), 44.7 (CH₃), 39.6 (CH₂), 34.4 (CH), 30.4 (CH₃), 29.3 (CH₂), 27.3 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.0 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3376 (d, a), 1625 (mf) cm⁻¹.

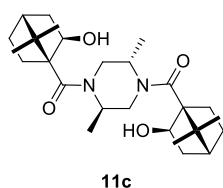
IV.4.1.19. (2*S*)-1,4-Bis{[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-2-metil-piperazina (11b**)**



Según una modificación del procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1 que consiste en llevar a cabo la reacción a reflujo del disolvente durante 24 h, se hacen reaccionar 0.429 g (1.00 mmol) de **14b** con 0.304 g (8.04 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.342 g (79%) de **11b**. Sólido blanco. P.f.: 214-216 °C. $[\alpha]_D^{20} -1.24$ (*c* 1.450, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.71 (sa, 2H), 4.38-4.11 (m, 3H), 4.17 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.40-2.98 (m, 3H), 2.06-1.72 (m, 11H), 1.65 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 9H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 172.4 (C), 171.6 (C), 78.3 (CH), 77.9 (CH), 60.9 (C), 60.7 (C), 50.8 (C), 50.6 (C), 48.0 (CH₂), 47.9 (CH₂), 44.8 (CH), 44.8 (CH), 42.0 (CH₂), 41.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 27.1

(CH₂), 22.2 (CH₃), 22.2 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.7 (CH₃), 14.1 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3420 (d, a), 1610 (mf) cm⁻¹. MS-ESI, m/z (%): 455 (56), 433 (18). HRMS-ESI: 433.30493 (calc. para C₂₅H₄₁N₂O₄: 433.30608).

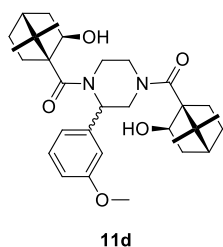
IV.4.1.20. (2*R*,5*S*)-1,4-Bis{[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazina. (11c)



Según una modificación del procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1 que consiste en llevar a cabo la reacción a reflujo del disolvente durante 24 h, se hacen reaccionar 0.443 g (1.00 mmol) de **14c** con 0.304 g (8.04 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.402 g (90%) de **11c**. Sólido blanco. P.f.: 231-233 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -23.8 (c 0.185, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.89-4.33 (m, 2H), 4.33-3.64 (m, 4H), 3.54-2.91 (m, 2H), 1.99-1.70 (m, 10H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.06 (s, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 172.2 (C), 78.2 (CH), 77.7 (CH), 60.9 (C), 60.8 (C), 50.8 (C), 50.7 (C), 44.8 (CH), 44.7 (CH), 42.1 (CH₂), 41.8 (CH₂), 29.6 (CH₂), 27.0 (CH₂), 22.1 (CH₃), 22.1 (CH₃), 21.9 (CH₃), 21.8 (CH₃), 15.6 (CH₃), 14.1 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3473 (d, a), 1624 (mf) cm⁻¹.

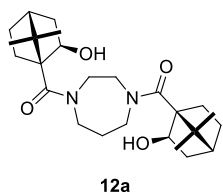
IV.4.1.21. 1,4-Bis{[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-2-(3-metoxifenil)piperazina (11d; mezcla de epímeros)

Según una modificación del procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1 que consiste en llevar a cabo la reacción a reflujo del disolvente durante 24 h, se hacen reaccionar 0.521 g (1.00 mmol) de **14d** con 0.304 g (8.04 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, se obtienen 0.514 g (98%) de **11d**.



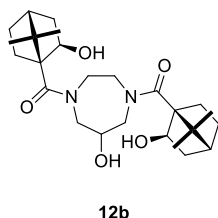
Sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} -48.16$ (c 0.228, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.23 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95-6.73 (m, 3H), 6.00-5.38 (m, 1H), 5.00-3.82 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.65-2.21 (m, 5H), 1.98-1.50 (m, 10H), 1.45-0.99 (varios s, 16H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 160.0 (C), 129.8 (CH), 118.4 (CH), 112.8 (CH), 111.4 (CH), 60.8 (C), 60.7 (C), 55.2 (CH), 55.2 (CH), 50.5 (C), 50.4 (C), 44.7 (CH₃), 44.6 (CH₃), 41.9 (CH₂), 41.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.2 (CH₃), 22.1 (CH₃), 21.8 (CH₃), 21.7 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3438.6 (d), 2929 (f), 1605 (mf) cm^{-1} .

IV.4.1.22. 1,4-Bis{[(1S,2R)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (12a)



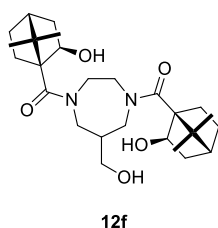
Según una modificación del procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1 que consiste en llevar a cabo la reacción a reflujo del disolvente durante 24 h, se hacen reaccionar 0.429 g (1.00 mmol) de **15a** con 0.304 g (8.04 mmol) de NaBH_4 . Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.428 g (99%) de **12a**. Sólido blanco. P.f.: 217-219 °C. $[\alpha]_D^{20} -105.0$ (c 0.21, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 4.33-4.14 (m, 4H), 4.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.02 (dd, $J = 13.0$ Hz, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.94-2.25 (sa, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 5H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34-1.15 (m, 1H), 1.12-0.97 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.09-1.00 (m, 1H), 1.00 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 174.2 (C), 172.7 (C), 77.4 (CH), 76.5 (CH), 61.2 (C), 60.2 (C), 50.7 (C), 50.4 (C), 49.3 (CH₂), 48.4 (CH₂), 45.4 (CH₂), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 43.6 (CH₂), 41.9 (CH₂), 40.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.9 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3421 (d, a), 1609 (s) cm^{-1} . MS-ESI, m/z (%): 433 (8), 887 (100). HRMS-ESI: 433.3073 (calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$: 433.3061).

IV.4.1.23. 1,4-Bis{[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol (12b**)**



Según una modificación del procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1 que consiste en llevar a cabo la reacción a reflujo del disolvente durante 24 h, se hacen reaccionar 0.445 g (1.00 mmol) de **15b** con 0.304 g (8.04 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.404 g (90%) de **12b**. Sólido blanco. P.f.: Descompone a 220 °C. $[\alpha]_D^{20} -219.2$ (*c* 0.75, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.81-3.83 (m, 7H), 3.31-2.67 (m, 4H), 2.06-0.76 (m, 17H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 175.4 (C), 175.2 (C), 77.4 (CH), 76.5 (CH), 71.3 (CH), 61.5 (C), 61.3 (C), 54.3 (CH₂), 50.6 (C), 50.2 (C), 48.6 (CH₂), 47.4 (CH₂), 46.2 (CH₂), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 41.3 (CH₂), 39.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.8 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.4(CH₃) ppm. FTIR, ν : 3397 (d), 1607 (f). MS-ESI, *m/z* (%):447 (61), 493 (100). HRMS-ESI: 447.2869 (calc. para C₂₅H₃₉N₂O₅: 447.2865).

IV.4.1.24. 1,4-Bis{[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-6-hidroximetil-1,4-diazepano (12f**)**

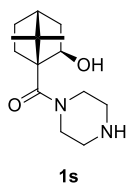


Según una modificación del procedimiento general descrito en el apartado IV.4.1.1 que consiste en llevar a cabo la reacción a reflujo del disolvente durante 24 h, se hacen reaccionar 0.459 g (1.00 mmol) de **15f** con 0.304 g (8.04 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.426 g (92%) de **12f**. Sólido blanco. P.f.: 225-227 °C. $[\alpha]_D^{20} +14.1$ (*c* 0.76, MeOH). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.66-3.86 (m, 6H), 3.75-3.03 (m, 6H), 2.99 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.00-1.42 (m, 13H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.12-0.87 (m, 8H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 175.0

(C), 173.7 (C), 63.2 (CH), 61.7 (CH), 60.7 (C), 53.0 (C), 50.9 (CH₂), 50.9 (CH₂), 49.0 (C), 46.5 (CH₂), 46.0 (CH₂), 45.4(CH₂), 45.1 (CH), 42.6 (CH₂), 42.3 (CH₂), 41.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 27.1 (CH₃), 22.3 (CH₃), 22.2 (CH₃), 22.1 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3331 (m), 1604 (f) cm⁻¹. MS-ESI, m/z (%): 462 (M⁺, 15), 447 (18), 464 (4). HRMS-ESI: 462.3088 (calc. para C₂₆H₄₂N₂O₅: 462.3094).

IV.4.2. Transformaciones posteriores

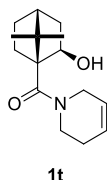
IV.4.2.1. (1S,2R)-7,7-dimetil-1-[(piperazin-1-il)carbonil]norbornan-2-ol (1s)



Seguindo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.2.1 para la síntesis de **3s**, se hacen reaccionar 0.100 g (0.284 mmol) de **1d** con 1.5 g (1 mL, 13 mmol) de ácido trifluoroacético. Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt/MeOH 95:5 como eluyente, se obtienen 0.660 g (92%) de **1s**. Sólido blanco. P.f.: 193-195 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -9.1 (c 0.330, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.17 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 4H), 2.05-1.74 (m, 6H), 1.62 (dd, J = 4.2 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.16-1.06 (m, 1H), 1.14 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.7 (C), 77.8 (CH), 60.7 (C), 50.6 (C), 46.3 (CH₂), 45.4 (CH₂), 44.8 (CH), 41.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 27.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.6 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3174 (d, a), 1617 (f) cm⁻¹. MS-ESI, m/z (%): 275 (75), 254 (13), 253 (100). HRMS-ESI: 253.19175 (calc. para C₁₄H₂₅N₂O₂: 253.19105).

IV.4.2.2. (1S,2R)-7,7-dimetil-1-[(3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]norbornan-2-ol (1t)

En un matraz de 25 mL equipado con agitador magnético, septum de goma y refrigerante de reflujo, se disuelven 0.100 g (0.3 mmol) de **1f** en 5mL de etanol y sobre esta disolución se adicionan 0.050 g (0.9 mmol) de hidróxido potásico. Se agita la reacción a reflujo durante 24 h. Trascurrida la reacción y una vez alcanzada la temperatura ambiente,



se elimina el etanol a presión reducida. A continuación, el residuo se disuelve en cloroformo (5 mL), se añade agua (5 mL), se separan las fases y la fase orgánica se extrae con cloroformo (3×5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lava con agua (1×5 mL) y con disolución saturada de NaCl (1×5 mL), se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida. La hidroxiamida obtenida se purifica por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/AcOEt 2:1 como eluyente, obteniéndose 0.074 g (99%) de **1t**. Sólido blanco. P.f.: 103-104 °C. $[\alpha]_D^{20} -4.5$ (*c* 0.196, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 5.84 (dm, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.70 (dm, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.15 (dm, $J = 18.2$ Hz, 1H), 4.03 (dm, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.78 (dt, $J = 13.2$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 13.2$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.14 (sa, 1H), 2.07-1.79 (m, 4H), 1.63 (dd, $J = 4.3$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.25-1.09 (m, 1H), 1.15 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 172.2 (C), 125.5 (CH), 124.7 (CH), 77.9 (CH), 60.8 (C), 50.6 (C), 44.8 (CH), 43.9 (CH_2), 41.6 (CH_2), 41.2 (CH_2), 29.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.2 (CH_3), 21.6 (CH_3). FTIR, ν : 3382 (d, a), 2926 (f), 1592 (mf), 1434 (f) cm^{-1} . MS-ESI, m/z (%): 248 (100), 249 (19). HRMS-ESI: 249.16958 (calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 249.16896).

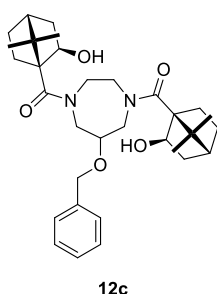
IV.4.2.3. *O*-Alquilación selectiva de bis(amidoisoborneoles)

IV.4.2.3.1. Procedimiento general

En un matraz de 100 mL provisto de agitador magnético y septum de goma, bajo atmósfera de argón, se disuelven 0.11 mmol del correspondiente bis(amidoisoborneol), 0.11 mmol de TBAI y 0.11 mmol de éter 18-corona-6 en 50 mL de THF anhidro. Se añade NaH (0.13 mmol, al 60% en aceite mineral) y se agita durante 30 min, tras lo cual se añade el bromuro de alquilo correspondiente (0.13 mmol) gota a gota y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Finalizada la reacción, se hidroliza por adición de H_2O (5 mL) y se extrae la fase orgánica con AcOEt (3×5 mL). Los extractos

orgánicos se lavan con H₂O (10 mL) y con disolución saturada de NaCl (10 mL), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y, tras filtrar se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de elución.

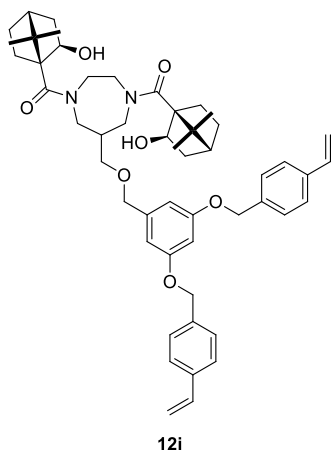
IV.4.2.3.2. 6-(Benciloxi)-1,4-bis{[(1S,2R)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (12c)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.2.3.1, se hacen reaccionar 0.095 g **12b** (0.21 mmol), 0.078 g de TBAI (0.21 mmol), 0.056 g de éter 18-corona-6 (0.21 mmol), 0.009 g de NaH (0.23 mmol, al 60% en aceite mineral) y 0.039 g de bromuro de bencilo (0.23 mmol). Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.090 g (79%) de **12c**. Sólido blanco. P.f.: 98-99 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -131.0 (*c* 0.155, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.55-7.21 (m, 5H), 5.05-2.03 (m, 13H), 2.02-1.17 (m, 16H), 1.16-0.87 (m, 8H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 173.8 (C), 172.8 (C), 138.6 (C), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 77.8 (CH), 76.3 (CH), 72.9 (CH), 71.3 (CH₂), 61.2 (C), 59.9 (C), 54.3 (CH₂), 53.6 (CH₂), 50.5 (C), 50.4 (C), 48.1 (CH₂), 46.3 (CH₂), 45.2 (CH₂), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 41.9 (CH₂), 40.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.0 (CH₃), 21.8 (CH₃), 21.7 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3454 (d), 1618 (f) cm⁻¹. MS-ESI, *m/z* (%): 539 (4), 561 (100). HRMS-ESI: 539.3477 (calc. para C₃₂H₄₇N₂O₅: 539.3479).

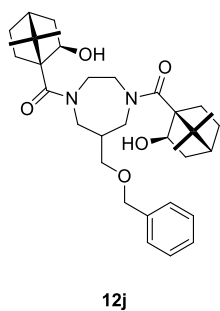
IV.4.2.3.3. 6-[(3,5-Bis[(4-vinilbencil)oxi]bencil)oxi]metil]-1,4-bis{[(1S,2R)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (12i)

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.2.3.1, se hacen reaccionar 0.274 g de **12f** (0.590 mmol), 0.220 g de TBAI (0.590 mmol), 0.155 g de éter 18-corona-6 (0.590 mmol), 0.027 g de NaH (0.650 mmol, al 60% en aceite mineral) y 0.283 g 1-(bromometil)-3,5-bis[(4-vinilbencil)oxi]benceno (**26**)¹²¹ (0.650 mmol). Tras la



reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.363 g (75%) de **12i**. Sólido blanco. P.f.: 87-88 °C. $[\alpha]_D^{20} -48.8$ (c 0.17, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.47-7.31 (m, 8H), 6.80-6.45 (m, 5H), 5.76 (m, 2H), 5.27 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 5.07-4.90 (m, 4H), 4.58 (m, 6H), 3.62-2.10 (m, 8H), 2.00-1.46 (m, 9H), 1.45-0.94 (m, 18H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 173.3 (C), 160.0 (C), 140.8 (C), 137.4 (C), 136.4 (CH), 136.3 (C), 127.8 (CH), 126.4 (CH), 114.2 (CH_2), 106.4 (CH), 105.8 (CH), 101.0 (CH), 73.1 (CH_2), 70.8 (CH_2), 69.9 (CH_2), 61.4 (C), 60.5 (C), 50.7 (C), 45.6 (CH_2), 45.2 (CH_2), 44.9 (CH_2), 41.1 (CH), 29.7 (CH), 29.6 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.05 (CH_3), 21.9 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 3316 (mf, a), 1630 (d) cm^{-1} .

IV.4.2.3.4. 6-[(Benciloxi)metil]-1,4-bis{[(1S,2R)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorborn-1-il]-carbonil}-1,4-diazepano (**12j**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.4.2.3.1, se hacen reaccionar 0.051 g de **12f** (0.11 mmol), 0.041 g de TBAI (0.11 mmol), 0.029 g de éter 18-corona-6 (0.11 mmol), 0.0050 g de NaH (0.13 mmol, al 60% en aceite mineral) y 0.023 g bromuro de bencilo (0.13 mmol). Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y AcOEt como eluyente, se obtienen 0.052 g (90%) de **12j**. Sólido blanco. P.f.: 101-103 °C. $[\alpha]_D^{20} -37.1$ (c 0.07, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.40-7.28 (m, 5H), 4.60-4.32 (m, 5H), 4.31-4.05 (m, 2H), 3.63-3.10 (m, 5H), 3.08-2.70 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.99-1.47 (m, 13H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.18-0.97 (m, 8H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 173.3 (C), 138.3 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 77.7 (CH), 73.3 (CH_2), 70.8 (CH_2), 61.4 (C), 60.5 (C), 50.7 (C), 50.6 (C), 46.5

(CH₂), 45.6 (CH₂), 45.2 (CH), 45.0 (CH), 42.2 (CH₂), 41.1 (CH₂), 40.1 (CH), 32.2 (CH₂), 29.7 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 24.3 (CH₃), 23.5 (CH₃), 22.1 (CH₃), 22.0 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3405(d, a), 2927 (f), 1608 (mf) cm⁻¹.

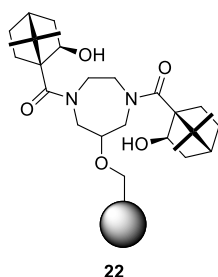
IV.5. Heterogeneización de bis(amidoisoborneoles)

IV.5.1. Anclaje covalente a PSs clorometilados

IV.5.1.1. Procedimiento general

En un matraz de 100 mL provisto de agitador magnético y septum de goma, bajo atmósfera de argón, se disuelve 0.500 g (1.1 mmol) de **12b**, 0.41 g (1.1 mmol) de TBAI, y 0.29 g (1.1 mmol) de éter 18-corona-6 en 50 mL de THF. A continuación, se añaden 0.050 g (1.2 mmol, al 60% en aceite mineral) de NaH y se agita durante 15 min, tras lo cual se añade el correspondiente PS clorometilado **21** (1.1 mmol) agitándose la reacción a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente por filtración y el filtrado se lava con CH₂Cl₂ (50 mL), H₂O (50 mL) y MeOH(50 mL). Posteriormente, se seca a presión reducida a 50 °C durante 4 h.

IV.5.1.2. Resina de Merrifield funcionalizada con **12b** (**22a**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.5.1.1, se hacen reaccionar 0.100 g (0.220 mmol) de **12b** con 0.150 g (0.22-0.30 mmol) de la resina de Merrifield **21a** (PS de 4-(clorometil)estireno entrecruzado con 1% 1,4-divinilbenceno, $f = 1.5\text{-}2.0 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ en cloro, 100-200 mesh) durante seis días.²⁰³ Tras la reacción se obtienen 0.200 g de **22a**. Sólido blanco. Análisis

²⁰³ Menores tiempos de reacción conducen a f finales en bis(hidroxiámidas) más bajos (ver la Tabla 5 en apartado I.3.2.)

elemental (%): C 79.05, H 7.62, N 2.28. $f = 0.82 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en bis(hidroxiamida).²⁰⁴

IV.5.1.3. Stratospheres® funcionalizadas con 12b (22b)

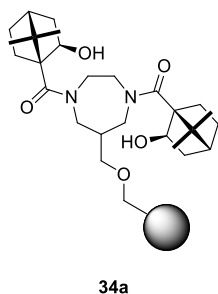
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.5.1.1., se hacen reaccionar 0.500 g (1.1 mmol) de **12b** con 0.560 g (1.1 mmol) de las Stratospheres® **21b** (resina de Merrifield: PS de 4-(clorometil)estireno entrecruzado con 1% 1,4-divinilbenceno, $f = 2.0 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en cloro, 100-200 mesh,) durante seis días. Tras la reacción se obtienen 0.720 g de **22b**. Sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, fase gel), δ : 7.06 (m, 15H), 6.56 (m, 10H), 4.99-2.45 (m, 11H), 2.36-0.32 (m, 35H) ppm. ¹³C RMN (175 MHz, CDCl₃, fase gel), δ : 173.6, 145.7, 128.1, 71.9, 61.5, 53.5, 50.7, 48.3, 44.9, 40.5, 29.7, 27.1, 22.0 ppm. Análisis elemental (%): C 80.13, H 7.77, N 2.41. $f = 0.86 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en bis(hidroxiamida).²⁰⁴

IV.5.1.4. Resina de Wang funcionalizada con 12b (22c)

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.5.1.1., se hacen reaccionar 0.100 g (0.22 mmol) de **12b** con 0.450 g (0.22-0.44 mmol) de la resina de Wang **21c** (PS de 4-[[4-(clorometil)fenoxi]metil]estireno entrecruzado con 1% 1,4-divinilbenceno, $f = 0.5\text{-}1.0 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en cloro, 100-200 mesh) durante seis días. Tras la reacción se obtienen 0.410 g de **22c**. Sólido blanco. Análisis elemental (%): C 81.83, H 7.13, N 0.92. $f = 0.33 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en bis(hidroxiamida).²⁰⁴

²⁰⁴ Calculado a partir de la composición en N.

IV.5.1.5. Stratospheres® funcionalizadas con **12f** (**34a**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.5.1.1, se hacen reaccionar 0.102 g (0.22 mmol) de **12f** con 0.124 g (0.24 mmol) de **21b** (ver el apartado IV.5.1.3) durante seis días. Tras la reacción se obtienen 0.162 g de **34a**. Sólido blanco. Análisis elemental (%): C 80.21, H 7.64, N 2.35. $f = 0.84 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en bis(hidroxiamida).²⁰⁴

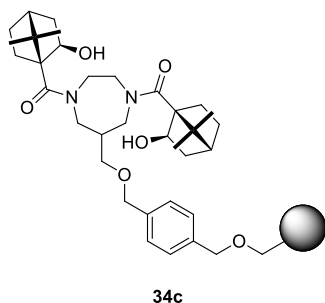
IV.5.2. Anclaje covalente a PSs hidroxilados

IV.5.2.1. Procedimiento general

En un matraz de 10 mL provisto de agitador magnético y septum de goma, bajo atmósfera de argón, se disuelven 0.086 g (0.190 mmol) de **12f**, 0.138 g (0.370 mmol) de TBAI, 0.099 g (0.370 mmol) de éter 18-corona-6 y el correspondiente PS hidroxilado (**24**) en 5 mL de THF anhidro. Se añaden 0.044 g (1.1 mmol, al 60% en aceite mineral) de NaH y se agita durante 30 min. Después se añade una disolución de 0.044 g (0.17 mmol) 1,4-bis(bromometil)benceno (**23**) en 5 mL de THF anhidro y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 72 h. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente por filtración y el filtrado se lava con CH₂Cl₂ (50 mL), H₂O (50 mL) y metanol (50 mL). Posteriormente, se seca a presión reducida a 50 °C durante 4 h.

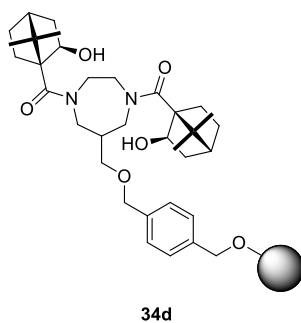
IV.5.2.2. Poli(4-(hidroximetil)estireno) funcionalizado con **12f** (**34c**)

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.5.2.1, se hacen reaccionar 0.086 g (0.19 mmol) de **12f** con 0.200 g (0.24 mmol) de **24a** (PS de 4-(hidroximetil)estireno entrecruzado con 1% divinilbenceno, $f = 1.2 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en hidroxilo, 100-200 mesh) y 0.074 g (0.17 mmol) de **23**. Tras la reacción se obtienen 0.198



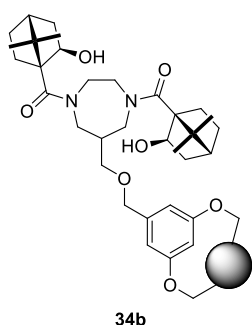
g (89%) de **34c**. Sólido amarillo. Análisis elemental (%): C 84.02, H 7.43, N 0.72. $f = 0.25 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en bis(hidroxiamida).²⁰⁴

IV.5.2.3. Poli(4-hidroxiestireno) funcionalizado con **12f** (**34d**)



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.5.2.1, se hacen reaccionar 0.081 g (0.18 mmol) de **12f** con 0.135 g (0.18 mmol) de **24b** (PS de 4-hidroxiestireno entrecruzado con 1% divinilbenceno, $f = 1.3 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en hidroxilo, 100-200 mesh) y 0.078 g (0.18 mmol) de **23**. Tras la reacción se obtienen 0.134 g (92%) de **34d**. Sólido amarillo. Análisis elemental (%): C 85.56, H 7.37, N 0.47. $f = 0.16 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en bis(hidroxiamida).²⁰⁴

IV.5.3. Copolimerización radicalica con estireno. Síntesis de **34b**



En un matraz de 10 mL provisto de agitador magnético y septum de goma, bajo atmósfera de argón, se disuelven 0.050 g (0.060 mmol) de **12i**, 0.160 g (1.540 mmol) de estireno y 0.017 g (0.100 mmol) de AIBN en 1 mL de tolueno anhidro y desoxigenado, y la reacción se agita a 80° C durante 72 h. Finalizada la reacción se precipita el PS funcionalizado **34b** por adición de MeOH, mínima cantidad para solubilización del residuo, seguida de adición de

hexano hasta precipitación. El precipitado se aísla por filtración y se seca a presión reducida a 50 °C durante 4 h, obteniéndose 0.174 g (81%) de **34b**. Sólido blanco. Análisis elemental (%): C 84.08, H 7.48, N 1.66. $f = 0.59 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ en bis(hidroxiamida).²⁰⁴

IV.6. Adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos

IV.6.1. Procedimiento general en fase homogénea

Reacciones catalizadas por mono(hidroxiamidas): En un matraz de 10 mL provisto de agitador magnético, previamente flameado y enfriado bajo argón, se dispersa la mono(hidroxiamida) **1** correspondiente (0.05 mmol) en 1 mL de hexano anhidro y se añaden 2 mL de dietilzinc 1M en hexano (2 mmol), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y entonces se añade benzaldehído (1.0 mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 5 h. Una vez finalizada la reacción se hidroliza con HCl al 10% (3 mL) y se extrae con éter etílico (3 × 3 mL). La disolución orgánica obtenida se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en hexano para HPLC y se analiza por CG para determinar su rendimiento y por HPLC quiral para estimar su *ee* y el sentido preferente de la estereodiferenciación.

Reacciones catalizadas por bis(hidroxiamidas): Según una modificación del procedimiento descrito en el párrafo anterior, que consiste en no utilizar disolvente adicional, se hacen reaccionar 1.0 mmol de benzaldehído con 1.1 mL de dietilzinc 1M en hexano (1.1 mmol), en presencia de 0.02 mmol de ligando durante 2 h para bis(hidroxiamidas) basadas en piperazina (**11**), o 1 h para bis(hidroxiamidas) basadas en 1,4-diazepano (**12**).

IV.6.2. Procedimiento general en fase heterogénea

Según una modificación del procedimiento descrito en el apartado IV.6.1, en un matraz de 10 mL provisto de agitador magnético previamente flameado y bajo atmósfera de argón, que contiene la correspondiente bis(hidroxiamida) inmovilizada en forma de PS funcionalizada (0.04 mmol), se añaden 1 mL de tolueno anhidro, la mezcla se mantiene agitando durante 30 min, a continuación se añade 1 mL de dietilzinc 1.5 M en tolueno (1.5 mmol), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min y entonces se añade el correspondiente aldehído (1.0 mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 24 h para los PSs **22** y durante 2 h para los PSs **34**. Una vez finalizada la reacción se hidroliza con HCl al 10% (3 mL) y se extrae con éter etílico (3 × 3 mL). Los combinados orgánicos se filtran a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en hexano HPLC y se analiza por CG para determinar su rendimiento y HPLC quiral para estimar su *ee* y el sentido preferente de la estereodiferenciación. La determinación cromatográfica del *ee* en los casos de la etilación de hexanal y ciclohexanocarbaldehído requiere la previa transformación de los alcoholes obtenidos en los correspondientes benzoatos. Esta derivatización se realizó mediante acilación estándar con cloruro de benzoilo en piridina.

1-Fenilpropan-1-ol: Chiralpak IC, 260 nm, hexano/2-propanol (98:2) 1.3 mL/min. $t_R = 7.3$ (R), 7.8 (S) min.

1-(2-Clorofenil)propan-1-ol: Chiralpak IA, 260 nm, hexano/2-propanol (99:1), 1.3 mL/min. $t_R = 12.7$ (R), 13.4 (S) min.

1-(4-Clorofenil)propan-1-ol: Chiralpak IC, 260 nm, hexano/2-propanol (5:95), 1.3 mL/min. $t_R = 4.3$ (R), 4.5 (S) min.

1-(2-Metilfenil)propan-1-ol: Chiralpak IA, 260 nm, hexano/2-propanol (98:2), 1.2 mL/min. $t_R = 8.8$ (R), 10.1 (S) min.

1-(4-Metilfenil)propan-1-ol: Chiralpak IA, 260 nm, hexano/2-propanol (98:2), 1.2 mL/min. $t_R = 10.4$ (R), 11.7 (S) min.

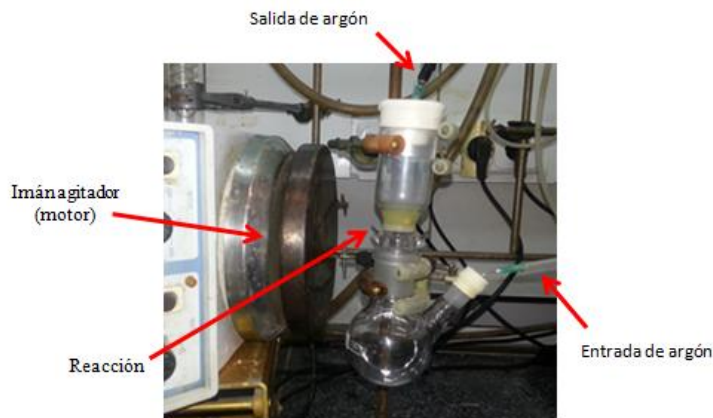
1-(2-Metoxifenil)propan-1-ol: Chiralpak IA, 260 nm, hexano/2-propanol (99:1), 1.3 mL/min. $t_R = 18.2$ (R), 17.3 (S) min.

Benzoato de octan-3-ilo: Chiralpak IC, 260 nm, hexano/2-propanol (99.1:0.99), 1.2 mL/min. $t_R = 4.0$ (R), 4.1 (S) min.

Benzoato de ciclohexilpropil-1-ilo: Chiralpak IA, 230 nm, hexano/2-propanol (97:3), 1.1 mL/min. $t_R = 3.8$ (R), 4.0 (S) min.

IV.6.3. Procedimiento general para la reutilización de ligando quirales heterogeneizados mediante el empleo de un reactor de lecho fluidizado

El reactor mostrado en la Figura 90, consistente en un recipiente de suelo poroso (placa filtrante) a través de la cual se puede pasar una corriente de argón provisto de agitador magnético y septum de goma, se carga con 0.08 mmol de la correspondiente bis(hidroxiamida) inmovilizada en forma de PS funcionalizado (**22b** o **34a**), y se hace pasar un flujo de argón a través del suelo poroso con salida a través del septum. A continuación, se adicionan 2 mL de tolueno anhidro y se mantiene agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, tras lo cual se añaden 2 mL de una disolución de dietilzinc 1.5 M en tolueno (3 mmol) manteniéndose la agitación durante 30 min más. Finalmente, se añade el benzaldehído (2 mmol) y se agita la mezcla durante 24 h para **22b** y durante 2 h para **34a**. Finalizada la reacción, se invierte la corriente de argón (introducción a través del septum y salida por el suelo poroso) para filtrar la disolución que contiene la mezcla de productos. La disolución filtrada se lava con HCl al 10% (3 mL) y se extrae con éter etílico (3 × 3 mL). La disolución orgánica resultante, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido es disuelto en hexano para HPLC, y se analiza por CG para determinar su rendimiento y HPLC quiral para estimar su *ee* y el sentido preferente de la estereodiferenciación. Para reutilizar el ligando inmovilizado, que ha quedado depositado en el suelo poroso del reactor, éste se lava con HCl 3M (3 × 5 mL), H₂O (3 × 5 mL), acetona (3 × 5 mL) y MeOH (3 × 5 mL), secándose a presión reducida a 50 °C durante 4h para su empleo en una nueva reacción catalítica.

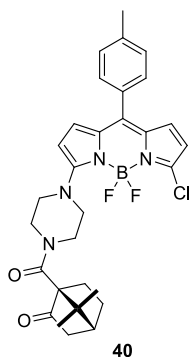


IV.7. Síntesis de BODIPYs quirales

IV.7.1. Con restos quirales nitrogenados en la posición 3. S_NAr en 3-cloroBODIPYs

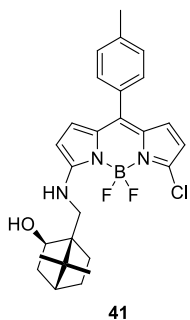
IV.7.1.1. 3-Cloro-4,4-difluoro-5-{4-[(*S*)-7,7-dimetil-2-oxonorbornil]piperazin-1-il}-8-(4-metilfenil)BODIPY (**40**)

En un matraz de dos bocas de 25 mL provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y septum de goma, se dispersan 0.050 g (0.14 mmol) de 3,5-dicloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)-BODIPY (**36**),¹⁶⁹ 0.039 g (0.15 mmol) de **3s** y 0.193 g (1.40 mmol) de K_2CO_3 en 10 mL de acetonitrilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 h. Finalizada la reacción se añade H_2O (5 mL) y CH_2Cl_2 (5 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3×5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lava con disolución saturada de NaCl (1×5 mL), se secan con Na_2SO_4 anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de



elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/éter etílico 8:2 como eluyente, obteniéndose 0.044 g (56%) de **40**. Sólido rojo. $R_f = 0.29$ (hexano/éter etílico 8:2). $[\alpha]_D^{20} +0.127$ (c 0.057 CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.55 (dm, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.03 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.24 (s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.4 (C), 168.0 (C), 161.9 (C), 139.2 (C), 135.6 (CH), 134.9 (C), 132.1 (C), 131.2 (C), 130.3 (CH), 129.9 (C), 128.9 (CH), 119.4 (CH), 113.2 (CH), 113.1 (CH), 67.4 (C), 50.7 (C), 50.3 (sa, CH_2), 43.7 (CH $_2$), 43.1 (CH), 27.2 (CH $_2$), 27.0 (CH $_2$), 21.3 (CH $_3$), 21.3 (CH $_3$), 20.9 (CH $_3$) ppm. FTIR, ν : 2924 (d), 1578 (mf) cm^{-1} .

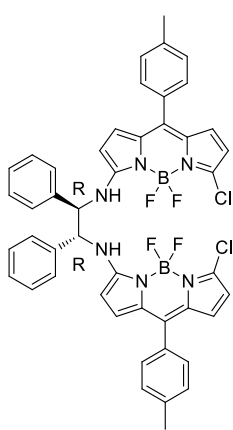
IV.7.1.2. 3-Cloro-4,4-difluoro-5-([[(1S,2R)-2-hidroxi-7,7-dimetilnorbornil]metil]-amino)-8-(4-metilfenil)BODIPY (**41**)



Siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de **40**, se hacen reaccionar 0.050 g (0.14 mmol) de **36**¹⁶⁹ con 0.026 g (0.154 mmol) de (1S,2S)-1-aminometil-7,7-dimetil-2-norbornanol (**39**)¹⁷² y 0.193.5g (1.40 mmol) de K_2CO_3 . Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/éter etílico 7:3 como eluyente, se obtienen 0.055 g (81%) de **41**. Sólido naranja. $R_f = 0.2$ (hexano/éter etílico 6:4) $[\alpha]_D^{20} +188.5$ (c 0.052 CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.86 (sa, 1H), 6.36-6.31 (m, 2H), 6.17 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 7.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.00 (sa, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.15-1.04 (m, 1H), 0.94 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ :

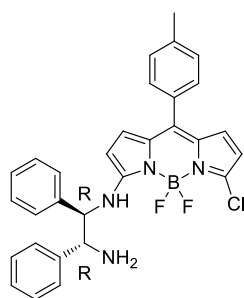
162.0 (C), 139.1 (C), 135.6 (CH), 133.4 (C), 132.0 (C), 131.1 (C), 130.6 (C), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (C), 119.3 (CH), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 76.8 (CH), 52.7 (C), 46.9 (C), 45.8 (CH), 44.4 (CH₂), 41.2 (CH₂), 30.5 (CH₂), 26.8 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3362 (d), 1064 (mf) cm⁻¹.

IV.7.1.3. (1*R*,2*R*)-*N,N'*-Bis[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((*R,R*)-43) y (1*R*,2*R*)-*N*-[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((*R,R*)-44)



(*R,R*)-43

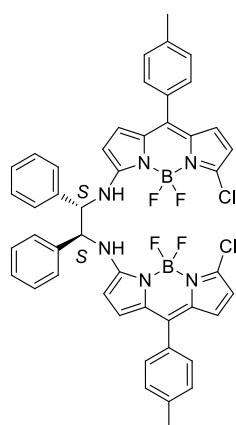
En un matraz de 25 mL provisto de agitador magnético y septum de goma, bajo atmósfera de argón se disuelven 0.070 g (0.20 mmol) de **36**,¹⁶⁹ 0.023 g (0.11 mmol) de (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((*R,R*)-42) y 0.022 g (0.22 mmol) de Et₃N. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Finalizada la reacción, se añade H₂O (5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lava con disolución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/CH₂Cl₂ 1:1 para eluir (*R,R*)-43 y CH₂Cl₂ para eluir (*R,R*)-44. (*R,R*)-43: Se obtienen 0.041 g, 49%. Sólido rojo. *R*_f = 0.22 (hexano/éter etílico 6:4) [α]_D²⁰ -5696.4 (*c* 0.068, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.39-7.32 (m, 6H); 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.09-7.02 (m, 4H), 6.95 (sa, 2H), 6.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 6.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 6.05 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 5.04 (m, 2H), 2.42 (s, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 160.3 (C), 139.6 (C), 135.8 (CH), 135.1 (C), 134.0 (C), 132.8 (C), 132.0 (C), 131.1 (C), 130.6 (C), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 121.7 (CH), 113.2 (CH), 110.5 (CH), 62.5 (CH), 21.3 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3345 (d), 1589 (mf) cm⁻¹. MS-EI *m/z* (%): 419 (M⁺ - 421, 100), 69 (86). HRMS-ESI: 419.1175 (calc. para C₂₃H₁₇BClF₂N₃ 419.1167).



(*R,R*)-44

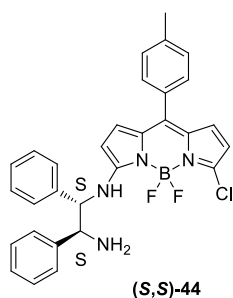
(*R,R*)-44: 0.040 g (38%). Sólido naranja. $R_f = 0.28$ (CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +270.8$ (c 0.11, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 8.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 161.2 (C), 140.1 (C), 139.1 (C), 135.5 (CH), 133.2 (C), 132.0 (C), 131.6 (C), 130.9 (C), 130.2 (CH), 129.5 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 119.9 (CH), 112.5 (CH), 111.6 (CH), 63.7 (CH), 60.5 (CH), 21.3 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 3362 (d), 1605 (mf) cm^{-1} . MS-EI m/z (%): 526 (M^+ , 13), 400 (100). HRMS-ESI: 526.1903 (calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{BClF}_2\text{N}_2$: 526.1902).

IV.7.1.4. (1*S*,2*S*)-*N,N'*-Bis[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((*S,S*)-43) y (1*S*,2*S*)-*N'*-[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)-BODIPY-3-il]-1,2-difeniletano-1,2-diamina ((*S,S*)-44)



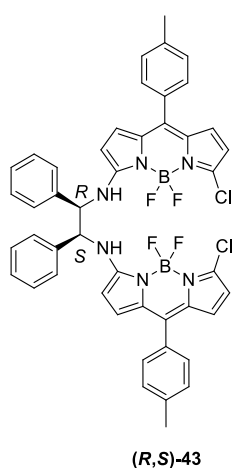
(*S,S*)-43

Siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de (*R,R*)-43 (ver el apartado IV.7.1.3), se hacen reaccionar 0.070 g (0.20 mmol) de **36**¹⁶⁹ con 0.023 g (0.11 mmol) de (1*S*,2*S*)-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((*S,S*)-42) y 0.022 g (0.22 mmol) de Et_3N . Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano: CH_2Cl_2 1:1 para eluir (*S,S*)-43 y CH_2Cl_2 para eluir (*S,S*)-44. (*S,S*)-43: se obtienen 0.042 g, 50%. $[\alpha]_D^{20} +5743.9$ (c $7.0 \cdot 10^{-2}$, CHCl_3). Para el resto de datos de caracterización ver los de su enantiómero (*R,R*)-43 en el apartado anterior.

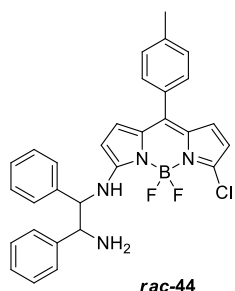


(S,S)-44: Se obtienen 0.040 g (38%). $[\alpha]_D^{20} -271.6$ (c 0.10, CHCl_3). Para el resto de datos de caracterización ver los de su enantiómero **(R,R)-44** en el apartado anterior.

IV.7.1.5. (1R,2S)-N,N'-Bis[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina ((R,S)-43) y rac-N-[5-cloro-4,4-difluoro-8-(4-metilfenil)BODIPY-3-il]-1,2-difeniletan-1,2-diamina (rac-44)



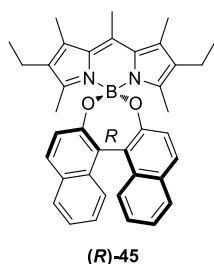
Siguiendo el procedimiento empleado en la preparación de **(R,R)-43** (ver el apartado IV.7.1.3) se hacen reaccionar 0.070 g (0.20 mmol) de **36**¹⁶⁹ con 0.023 g (0.11 mmol) de (1R,2S)-1,2-difeniletan-1,2-diamina (**(R,S)-42**) y 0.022 g (0.22 mmol) de Et_3N . Tras la reacción y posterior purificación por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y hexano/ CH_2Cl_2 1:1 para eluir **(R,S)-43** y $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1 para eluir **rac-44**. **(R,S)-43:** Se obtienen 0.045 g (53%). Sólido rojo. $R_f = 0.22$ (hexano/éter etílico 6:4) ^1H RMN (CDCl_3 , 700 MHz), δ : 7.44-7.41 (m, 4H), 7.39-7.34 (m, 6H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 4H), 6.79 (sa, 2H), 6.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 5.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 176 MHz), δ : 160.4 (C), 139.6 (C), 136.2 (C), 135.6 (CH), 134.0 (C), 132.7 (C), 132.0 (C), 131.1 (C), 130.9 (C), 130.2, 129.5 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 127.1 (CH), 121.6 (CH), 113.1 (CH), 110.3 (CH), 63.5 (CH), 21.3 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 3383 (d), 1595 (mf) cm^{-1} . MS-EI m/z (%): 419 ($\text{M}^+ - 421$, 81), 107 (100). HRMS-ESI: 419.1172 (calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BClF}_2\text{N}_3$ 419.1167).



rac-44: Se obtienen 0.046 g (44%). Sólido naranja. $R_f = 0.27$ (hexano/éter etílico 1:9) ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.61 (sa, 1H), 7.35-7.17 (m, 13H incluye CDCl_3), 7.15-7.02 (m, 4H), 6.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm. ^1H RMN (acetona- d_6 , 300 MHz), δ : 7.53-7.21 (m, 14H), 6.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.30-5.24 (m, 2H), 2.43 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 161.0 (C), 140.9 (C), 139.2 (C), 137.3 (C), 135.8 (C), 135.4 (CH), 133.1 (C), 132.1 (C), 130.9, 130.2 (CH), 129.8 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 120.2 (CH), 112.6 (CH), 111.5 (CH), 63.9 (CH), 59.7 (CH), 21.3 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 3376 (d), 1598 (mf) cm^{-1} . HRMS-EI: 526.1905 (calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{BClF}_2\text{N}_2$: 526.1902).

IV.7.2. Con restos quirales oxigenados en la posición 4. S_N en 4,4-difluoro-BODIPYs

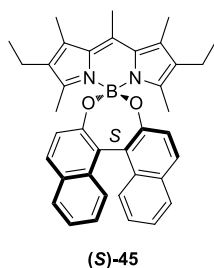
IV.7.2.1. (R)-4,4-(1,1'-Binaft-2-oxi)-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((R)-45)



En un matraz de dos bocas de 25 mL provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y septum de goma, bajo atmósfera de argón, se dispersan 0.100 g (0.314 mmol) de **46** en 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro y se añade 0.103 g (0.775 mmol) AlCl_3 . La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2h. El progreso de la reacción se controla por CCF. Finalizada la reacción y una vez alcanzada la temperatura ambiente se añaden gota a gota 0.178 g (0.6 mmol) de (R)-BINOL disueltos en 5 mL de acetonitrilo anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Finalizada la reacción, se añade H_2O (5 mL) y CH_2Cl_2 (5 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3×5 mL). El conjunto

de las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de NaCl (1×5 mL), se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y, tras filtrar, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de elución empleando hexano/éter etílico 8:2 como eluyente y alúmina neutra como soporte, obteniéndose 0.105 g (60%) de **(R)-45**. Sólido rojo. $R_f = 0.29$ (hexano/éter etílico 8:2). $[\alpha]_D^{20} -5076.2$ (c 0.12, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.31 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.23 y 2.18 (sistema ABX_3 , parte AB, $J_{\text{AB}} = 14.6$ Hz, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.5$ Hz, 4H), 1.71 (s, 6H), 0.84 (sistema ABX_3 , parte X, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 154.4 (C), 152.7 (C), 139.3 (C), 136.0 (C), 133.8 (C), 132.7 (C), 132.4 (C), 129.7 (C), 128.9 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 125.0 (CH), 123.9 (CH), 123.1 (CH), 121.3 (C), 17.6 (CH_3), 17.1 (CH_2), 14.6 (CH_3), 14.6 (CH_3), 13.5 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 1556 (mf) cm^{-1} . MS-EI, m/z (%): 564 (68), 546 (100). HRMS-ESI: 564.2939 (calc. para $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{BN}_2\text{O}_2$: 564.2943). Análisis elemental (%): C 80.82, H 6.60 N 4.94.

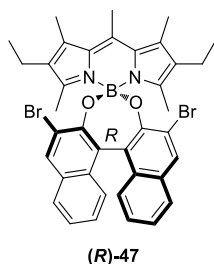
IV.7.2.2. (S)-4,4-(1,1'-Binaft-2-oxi)-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((S)-45)



Siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de **(R)-45** (ver el apartado IV.7.2.2), se hacen reaccionar 0.100 g (0.314 mmol) de **46** con 0.103 g (0.775 mmol) de AlCl_3 y 0.178 g (0.6 mmol) de (S)-BINOL. Se obtienen 0.102 g (58%) de **(S)-45**. Sólido rojo.

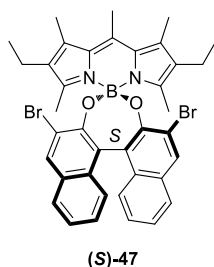
$[\alpha]_D^{20} +5607.1$ (c 0.14, CHCl_3). Análisis elemental (%): C 80.80, H 6.59 N 4.90. Para el resto de datos de caracterización ver los de su enantiómero **(R)-45** en el apartado anterior.

IV.7.2.3. (*R*)-4,4-(3,3'-dibromo-1,1'-binaft-2-oxi)-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametil-BODIPY ((*R*)-47)



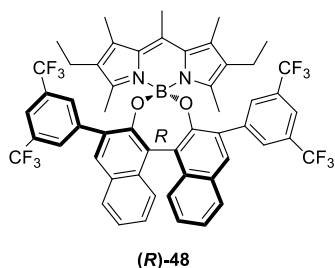
Siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de (*R*)-45 (ver el apartado IV.7.2.2), se hacen reaccionar 0.100 g (0.314 mmol) de **46** con 0.103 g (0.78 mmol) de AlCl_3 y 0.251 g (0.565 mmol) de (*R*)-3,3'-dibromoBINOL. Tras la reacción y purificación por cromatografía de elución empleando hexano/éter etílico 8:2 como eluyente y gel de sílice como soporte, se obtienen 0.133 g (55%) de (*R*)-47. Sólido rojo. $R_f = 0.21$ (hexano/ CH_2Cl_2 6.5:3.5). $[\alpha]_D^{20} -4144$ (c 0.10, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 8.10 (s, 2H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 7.7$, 6.7 Hz, 2H), 7.18-7.06 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.27 y 2.19 (sistema ABX_3 , parte AB, $J_{\text{AB}} = 14.5$ Hz, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.5$ Hz, 4H), 1.62 (s, 6H), 0.90 (sistema ABX_3 , parte X, $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7.5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 152.5 (C), 151.0 (C), 139.2 (C), 136.2 (C), 133.3 (C), 133.1 (C), 132.9 (C), 131.7 (CH), 130.0 (C), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 125.5 (CH), 124.2 (CH), 122.6 (C), 119.4 (C), 17.6 (CH_3), 17.2 (CH_2), 14.6 (CH_3), 14.6 (CH_3), 12.9 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 1558 (mf) cm^{-1} .

IV.7.2.4. (*S*)-4,4-(3,3'-dibromo-1,1'-binaft-2-oxi)-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametil-BODIPY ((*S*)-47)



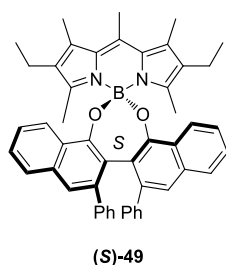
Siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de (*R*)-45 (ver el apartado IV.7.2.2), se hacen reaccionar 0.100 g (0.314 mmol) de **46** con 0.105 g (0.785 mmol) de AlCl_3 y 0.251 g (0.565 mmol) de (*S*)-3,3'-dibromoBINOL. Se obtienen 0.145 mg (65%) de (*S*)-47. Sólido rojo. $[\alpha]_D^{20} +4735$ (c 0.20, CHCl_3). Para el resto de datos de caracterización ver los de su enantiómero (*R*)-47 en el apartado anterior.

IV.7.2.5. (R)-4,4'-[3,3'-Bis[(3,5-trifluorometil)fenil]-1,1'-binaft-2-oxi]-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((R)-48)



Siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de **(R)-45** (ver el apartado IV.7.2.2), se hacen reaccionar 0.022 g (0.069 mmol) de **46** con 0.023 g (0.17 mmol) de AlCl_3 y 0.089 g (0.13 mmol) de (R)-3,3'-bis(3,5(trifluorometil)fenil)BINOL. Tras la reacción y purificación por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice empleando pentano/acetona 98:2 como eluyente se obtienen 0.048 g (70%) de **(R)-48**. Sólido rojo. $R_f = 0.35$ (hexano/acetona 9:1). $[\alpha]_D^{20} -1677$ (c 0.11, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 8.02 (sa, 4H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.73 (sa, 2H), 7.39 (ddd, $J = 8.0, 5.8, 2.1$ Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 4H), 2.20 y 2.15 (sistema ABX_3 , parte AB, $J_{AB} = 14.6$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 7.5$ Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.65 (s, 6H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 151.7 (C), 151.6 (C), 140.9 (C), 139.0 (C), 136.2 (C), 134.3 (C), 132.6 (C), 132.5 (C), 132.4 (C), 130.6 (q, $J = 32.9$ Hz, CH), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (C), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 124.1 (CH), 122.6 (C), 123.5 (q, $J = 272.8$ Hz, CF_3), 120.1 (hept, $J = 3.8$ Hz, CH), 17.0 (CH_2), 16.9 (CH_3), 14.5 (CH_3), 14.1 (CH_3), 12.9 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 1558 (m), 1373 (m) cm^{-1} .

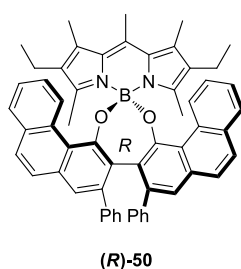
IV.7.2.6. (S)-4,4'-[3,3'-Difenil-2,2'-binaft-1-oxi]-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((S)-49)



Siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de **(R)-45** (ver el apartado IV.7.2.2), se hacen reaccionar 0.100 g de **45** con 0.103 g (0.775 mmol) de AlCl_3 y 0.247 g (0.563 mmol) de (S)-VANOL. Tras la reacción y purificación por cromatografía de elución empleando hexano/ CH_2Cl_2 7:3 como eluyente y gel de sílice como soporte, se obtienen 0.147 mg (66%) de **(S)-49**. Sólido rojo.

$R_f = 0.21$ (hexano/ CH_2Cl_2 8:2). $[\alpha]_D^{20} -5404$ (c 0.1, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.0$, 6.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 7.1$, 6.9 Hz, 3H), 7.24 (s, 2H), 7.08 (dd, $J = 7.7$, 6.9 Hz, 2H), 6.93 (dd, $J = 7.7$, 7.4 Hz, 4H), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.13 y 2.04 (sistema ABX_3 , parte AB, $J_{AB} = 14.6$ Hz, $J_{AX} = J_{AB} = 7.5$ Hz, 4H), 1.70 (s, 6H), 0.58 (sistema ABX_3 , parte X, $J_{AX} = J_{AB} = 7.5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.0 (C), 152.5 (C), 141.8 (C), 141.4 (C), 138.7 (C), 135.9 (C), 133.8 (C), 133.1 (C), 132.9 (C), 129.4 (CH), 128.4 (C), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 124.5 (CH), 123.1 (CH), 122.7 (CH), 122.7 (C), 17.6 (CH_3), 17.0 (CH_2), 14.6 (CH_3), 14.2 (CH_3), 13.2 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 1557 (mf), 1381 (m) cm^{-1} .

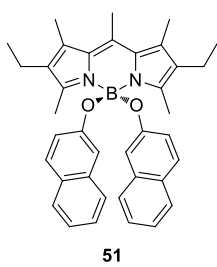
IV.7.2.7. (*R*)-4,4-[2,2'-Difenil-3,3'-bifenantren-3-oxi]-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY ((*R*)-50)



Siguiendo el procedimiento empleado para la preparación de (*R*)-45 (ver el apartado IV.7.2.2), se hacen reaccionar 0.060 g (0.189 mmol) de **46** con 0.063 g (0.472 mmol) de AlCl_3 y 0.183 g (0.340 mmol) de (*R*)-VAPOL. Tras la reacción y purificación por cromatografía de elución empleando pentano/acetona 95:5 como eluyente y gel de sílice como soporte, se obtienen 0.085 g (55%) de (*R*)-50. Sólido rojo. $R_f = 0.35$ (hexano/acetona 9:1). $[\alpha]_D^{20} -2601$ (c 0.08, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.8$, 6.9 Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 7.8$, 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.92 (dd, $J = 7.7$, 7.4 Hz, 4H), 6.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.01 y 1.93 (sistema ABX_3 , parte AB, $J_{AB} = 14.5$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = 7.5$ Hz, 4H), 1.65 (s, 6H), 0.49 (sistema ABX_3 , parte X, $J_{AX} = J_{BX} = 7.5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.4 (C), 153.2 (C), 142.0 (C), 141.3 (C), 138.9 (C), 135.8 (C), 133.8 (C), 133.5 (C), 132.7 (C), 132.4 (C), 130.7 (C), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (C), 125.9

(CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 123.8 (CH), 122.9 (C), 17.6 (CH₃), 16.9 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.1 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 1556 (mf), 1381 (m) cm⁻¹.

IV.7.2.8. 2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametil-4,4-bis(2-naftaleniloxi)BODIPY (51)



Seguendo el procedimiento empleado para la preparación de (*R*)-**45** (ver el apartado IV.7.2.2), se hacen reaccionar 0.060 g (0.189 mmol) de **46** con 0.063 g (0.471 mmol) de AlCl₃ y 0.098 g (0.677 mmol) de 2-naftol. Tras la reacción y purificación por cromatografía de elución empleando hexano/éter etílico 8:2 como eluyente y gel de sílice como soporte, se obtienen 0.081 g (78%) de **51**. Sólido naranja. R_f = 0.27 (hexano/éter etílico 8:2). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t_{ap}, J = 6.9 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.59 (s, 6H), 2.40 (s, 6H), 2.29 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 154.6 (C), 152.7 (C), 139.4 (C), 136.4 (C), 134.8 (C), 133.1 (C), 132.3 (C), 128.5 (CH), 128.3 (C), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.2 (CH), 122.6 (CH), 121.9 (CH), 112.5 (CH), 17.1 (CH₂), 16.9 (CH₃), 14.8 (CH₃), 14.5 (CH₃), 12.7 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 1551 (f), 1316 (m) cm⁻¹.